

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БРИДА ОЛЕКСАНДР РОСТИСЛАВОВИЧ

УДК 615.014.2.07:615.451.6:615.322:582.685/933

ДИСЕРТАЦІЯ

**Використання апарату пневматичного типу для одержання рослинних
екстрактів як компонентів лікарських засобів**

Спеціальність 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

О.Р.Брида

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник кандидат хімічних наук Стадницька Наталія Євгенівна

Львів 2023

АНОТАЦІЯ

Брида О.Р. Використання апарату пневматичного типу для одержання рослинних екстрактів як компонентів лікарських засобів. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. Національний університет «Львівська політехніка», Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена розробці нової технології екстракції лікарської рослинної сировини (ЛРС) трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*), листя плюща звичайного (*Hedera hibernica*), коріння пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*) із використанням пневматичного пресс-екстрактора та введенню отриманих екстрактів як компоненти у нові лікарські засоби «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ сироп» та «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ таблетки».

У роботі розглянуто різні варіанти екстракції ЛРС, зокрема сучасні методи динамічної екстракції із використанням пневматичного пресс-екстрактора для одержання екстрактів, що містять комплекс біологічно активних речовин (БАР) із доведеною фармакотерапевтичною дією при захворюваннях дихальних шляхів. Проаналізовано статистичні дані Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України стосовно даної групи захворювань за період 2019-2021 роки та опрацьовано сучасні літературні дані щодо їх лікування в тому числі з використанням фітопрепаратів. В результаті аналізу обрано перспективні лікарські рослини фітохімічний склад яких забезпечує терапевтичний ефект при захворюваннях органів дихальної системи, а саме трава материнки звичайної (*O. vulgare*), листя плюща звичайного (*H. hibernica*), коріння пеларгонії очиткова (*P. Sidoides*) і отримані з них екстракти. Опрацьовано інформацію щодо хімічного складу та застосування досліджуваної сировини. Аналіз літературних джерел доводить доцільність використання екстрактів цих рослин, як компонентів для розробки

нових комплексних лікарських засобів для лікування хвороб дихальних шляхів.

Досліджено фармацевтичний ринок України та деяких країн Європи, щодо фітопрепаратів до складу яких входять БАР трави материнки звичайної (*O. vulgare*), листя плюща звичайного (*H. hibernica*) та коріння пеларгонії очиткової (*P. sidoides*). На фармацевтичному ринку України зареєстровано 18 препаратів із БАР трави материнки звичайної, 29 препаратів із БАР листя плюща звичайного та 14 препаратів із БАР коріння пеларгонії очиткової. Більшість із цих препаратів представлено у формі сиропів (16 препаратів) або рідких лікарських форм (12 препаратів) та таблеток (10 препаратів), решта припадає на екстракти, лікарську рослинну сировину та мазі. Найбільша частка асортименту препаратів із БАР трави материнки звичайної за АТС-класифікацією припадає на препарати групи N05 психолептичні засоби (38,46 %) та препарати групи R05 засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань (30,77 %). Решта належать до груп G04 засоби, що застосовуються в урології (23,08 %) та G02 інші гінекологічні засоби (7,69 %). Більшість ЛЗ із БАР листя плюща звичайного та всі із коріння пеларгонії очиткової, що виявлені на українському фармацевтичному ринку належать до групи R05 засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань.

На фармацевтичному ринку Польщі присутні 23 препарати із вмістом листя плюща і 3 препарати з коріння пеларгонії очиткової віднесені до групи препаратів, які застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань. Препаратів із БАР трави материнкою звичайною на даний момент на цьому ринку не зареєстровано або закінчився термін реєстраційних посвідчень. На фармацевтичному ринку Австрії та Ліхтенштейну присутній один зареєстрований ЛЗ із вмістом материнки трави – це комплексний трав'яний чай для лікування астми. Препаратів із вмістом БАР листя плюща нараховано 32 одиниці найменувань, які входять до групи R05 засоби, що застосовуються

у разі кашлю та застудних захворювань та гомеопатичних препаратів, що використовуються для лікування захворювань дихальних шляхів і 11 препаратів із БАР коріння пеларгонії очиткової віднесені до групи препаратів R05. На фармацевтичному ринку Хорватії присутні 8 препаратів із вмістом листя плюща і віднесені вони до групи препаратів, які застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань. Препарати із трави материнки звичайної і коріння пеларгонії очиткової на цьому ринку відсутні. На фармацевтичному ринку Угорщини присутній 1 препарат з БАР пеларгонії очиткової і 3 препарати із листям плюща звичайного. На ринку Ірландії наявний 1 препарат із БАР листя плюща звичайного. Аналізуючи ринок Італії знайдено 2 одиниці препаратів із вмістом БАР листя плюща звичайного. На фармацевтичному ринку Латвії присутні 3 препарати з БАР коріння пеларгонії очиткової і 15 препаратів листя плюща звичайного. В Литві присутні 2 препарати пеларгонії очиткової і 17 препаратів із плющем звичайним. На Мальті присутні 4 препарати із листя плюща звичайного. В Нідерландах зареєстровано 2 препарати із БАР коріння пеларгонії очиткової і 10 препаратів із листям плюща звичайного. На фармацевтичному ринку Словаччини присутні 14 препаратів із вмістом листя плюща звичайного. На фармацевтичному ринку Іспанії присутні 8 препаратів із вмістом листя плюща звичайного і 4 препарати із коріння пеларгонії очиткової, які віднесені до групи препаратів, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань. Препаратів із БАР трави материнки звичайної зареєстровано два. На фармацевтичному ринку Швеції виявлено 7 препаратів із вмістом БАР листя плюща звичайного і 3 препарати із БАР коріння пеларгонії очиткової. Одержані дані свідчать про доцільність виготовлення екстрактів материнки звичайної (*O. vulgare*), плюща звичайного (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової (*P. Sidoides*) як компонентів нових комплексних фітопрепаратів для лікування хвороб дихальних шляхів у формі сиропу та таблеток.

Для підбору найоптимальніших умов екстракції трави материнки звичайної (*O. vulgare*), листя плюща звичайного (*H. hibernica*), коріння пеларгонії очиткової (*P. Sidoides*) проведено вивчення фізико-технологічних властивостей об'єктів дослідження.

Експериментально встановлено, що оптимальніший варіант, задля більшого і ефективнішого одержання комплексу БАР слід використовувати моно суміші рослин, ніж комплексний екстракт. Зокрема визначено параметри, а саме: ступінь подрібнення ЛРС (до 5 мм для коріння пеларгонії, 1-10 мм для листя плюща звичайного та 1-10 мм для трави материнки), вологість ($8,0 \pm 0,5$ % для коріння пеларгонії очиткової, $8,5 \pm 0,5$ % для листя плюща звичайного та $10,5 \pm 0,5$ % для трави материнки звичайної), насипна густина до усадки ($1,47 \pm 0,05$ г/мл для коріння пеларгонії очиткової, $0,85 \pm 0,05$ г/мл для листя плюща звичайного та $1,12 \pm 0,05$ г/мл для трави материнки звичайної) та після усадки ($1,69 \pm 0,05$ г/мл для коріння пеларгонії очиткової, $1,09 \pm 0,05$ г/мл для листя плюща звичайного та $1,25 \pm 0,05$ г/мл для трави материнки звичайної), коефіцієнти набухання (4,5 мл/г для коріння пеларгонії очиткової, 3,9 мл/г для листя плюща звичайного та 4,01 мл/г для трави материнки звичайної) та коефіцієнти поглинання (1,52 мл/г для коріння пеларгонії очиткової, 2,13 мл/г для листя плюща звичайного та 2,09 мл/г для трави материнки звичайної) при настоюванні 40% етанолом. З врахуванням технологічних властивостей ЛРС співвідношення сировина:екстрагент (1:3,625 для коріння пеларгонії очиткової, 1:3,475 мл/г для листя плюща звичайного та 1:3,525 мл/г для трави материнки звичайної). Експериментально підтверджено перевагу використання динамічної екстракції із використанням пневматичного прес-екстрактора на традиційними технологіями мацерацією та реперкуляцією.

Для кращого зберігання і легшого дозування одержані рідкі екстракти згущено. Експериментально встановлено, що оптимальним режимом

згущення рідких екстрактів коріння пеларгонії очиткової є температура випаровування екстрагента 80-90 °С, для листя плюща звичайного 65-70 °С та для трави материнки звичайної 60-70 °С при значенні вакууму - 0,8 кгс/см².

Для отриманих густих екстрактів підбирали умови сушіння та тип сушарки. Серед досліджуваних сушарок були: вакуумно-сушильна шафа, вальцево-стрічкова сушарки, багатострічкова сушарка, роторно-розпилювальна сушарка. Найоптимальнішими визначено для сушіння екстракту коріння пеларгонії очиткової роторно-розпилювальну сушарку, а для листя плюща багатострічкова сушарка. Розглянуті методи сушіння не дозволили отримати сухий екстракт трави материнки

Для розробки оптимального складу та технології сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» на основі екстрактів трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*), листя плюща звичайного (*Hedera hibernica*), коріння з коерневищами пеларгонії очиткової (*Pelargonium Sidoides*) використовували методи математичного планування експерименту. Для потенційного лікарського засобу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп» досліджено 3 групи допоміжних речовин (ДР), а саме: консерванти, коригенти рН та підсолоджувачі. Як консерванти розглядали ніпагін, калію сорбат, кислоту сорбінову, коригувачі рН - натрій гідрокарбонат та кислота лимонна, у випадку відсутності змін рН розглядали нейтральний калій бромід, як підсолоджувачі розглядали цукровий сироп, сорбітол та мальтит рідкий. На основі даних трьохфакторного експерименту дисперсійного аналізу встановлено залежності впливу кожної з допоміжних речовин (ДР) на мікробіологічну чистоту, густину, рН та смак сиропу. Можливо за рахунок вмісту в сиропі етилового спирту результати аналізу мікробіологічної чистоти завжди відповідав специфікації. На смакові властивості кращий вплив мав цукровий сироп (4,39 балів), при цьому фокус-група акцентувала, що інші ДР були надміру солодкими, що загалом негативно впливало на сприйняття смаку.

Встановлено оптимальний склад сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»: коріння пеларгонії екстракт сухий – 0,007 г, листя плюща екстракт сухий – 0,02 г, трави материнки екстракт густий – 4 г, спирт етиловий 96% – 8,973 г, ніпагіну – 0,5 г, калій броміду – 1,0 г, цукрового сиропу – 85,5 г.

Для розробки оптимального складу та технології таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» на основі екстрактів материнки звичайної (*Origanum vulgare*), плюща звичайного (*Hedera hibernica*), пеларгонії очиткової (*Pelargonium Sidoides*) використовували методи математичного планування експерименту. Поєднання різних класів допоміжних речовин для «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, таблетки» підбирали за допомогою чотирьохфакторного плану дисперсійного аналізу на двох рівнях з повторними дослідженнями. Досліджено 3 групи допоміжних речовин, а саме: наповнювачі на основі цукрів, наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози, розпушувачі. Запропоновано наступні допоміжні речовини: лактоза моногідрат, фарматоза 11, сорбіт, МКЦ 101, МКЦ 12, Vitocel, крохмаль картопляний, натрій кроскармелоза, аеросил. На основі даних трьохфакторного експерименту дисперсійного аналізу встановлено залежності впливу кожної з допоміжних речовин на однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність таблеток, розпадання таблеток, вологопоглинання. Серед розпушувачів найменше значення стандартного відносного відхилення (СВВ) таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» забезпечували крохмаль картопляний та натрій кроскармелоза (середнє значення 0,66 %), таблетки з аеросилом показали дещо вище відхилення – 0,84 %. Вплив наповнювачів на основі цукрів на однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» відображала нерівність: лактоза моногідрат (СВВ 0,61 %) < сорбіт (СВВ 0,76 %) < фарматоза 11 (СВВ 0,79 %). У випадку використання наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ) найкращі результати щодо однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-

ПЛЮЩ» було отримано при використанні МКЦ 12 (СВВ 0,63 %). Таблетки з МКЦ 101 демонстрували значення СВВ 0,71 %, Vitocel (СВВ 0,81 %). При вивченні впливу наповнювачів на основі цукрів було встановлено, що суттєво дані допоміжні речовини не впливали на середній час розпаду таблетки. Зразки на основі лактози моногідрату та на основі сорбіту володіли майже однаковим середнім значенням розпаду таблетки відповідно 15,2 хв та 15,13 хв. Дещо швидше розпадалися таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» на основі фарматози 11 (14,7 хв). Вивчені зразки мікрокристалічної целюлози мали довший час розпаданя таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». За швидкістю розпаданя таблетки із вмістом Vitocel мали суттєву перевагу (13,07 хв) над таблетками із вмістом МКЦ 12 (18,85 хв), а також МКЦ 101, що забезпечувала розпаданя таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» впродовж 15,7 хв. В результаті проведеного експерименту було встановлено, що найменше вологопоглинання спостерігається у таблетках «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» при використанні лактози моногідрату (0,402 %), МКЦ 12 (0,409 %), крохмалю картопляного (0,405 %). На основі результатів досліджень встановлено, що оптимальний склад таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»: коріння пеларгонії екстракт сухий – 0,0029 г, листя плюща екстракт сухий – 0,001 г, трави материнки екстракт густий – 0,57 г, гранулаку 70 – 0,1055 г, аеросилу – 0,0725 г, крохмалю картопляного – 0,0039 г, натрій кроскармелози – 0,0119 г.

Для підвищення стабільності лікарської форми та смакових якостей експериментально вибрано оптимальний склад плівкового покриття на основі композиції «Opadry II Pink» (33 G24509). Підібрано оптимальні умови нанесення плівкового покриття на таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»: концентрація розчину плівкоутворюючої системи – 10 %, кількість полімеру на 300 г таблеток – 15 г, температура повітря під газорозподільною решіткою в установці псевдозріженого шару - 75 °С. У перерахуванні на масу таблетки, покритої оболонкою, кількість покриття склала 1,104 % (0,0090 г).

На підставі сучасних фармакопейних вимог розроблено та обґрунтовано специфікацію на сироп «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», встановлено такі показники якості: опис; ідентифікація; густина від 1,38-1,42 г/мл; рН 5,5-6,0; мікробіологічна чистота (МБЧ): загальна кількість аеробних мікроорганізмів 10^4 КУО в 1 мл і загальна кількість дріжджових і плісневих грибів 10^2 КУО в 1 мл, *Salmonella* та *Escherichia coli* відсутні; маса, що витягається - не менше 100 г; кількісне визначення (таніни (0,14%), тимол і карвакрол (Не менше 0,03 мг в 1 г), гедерозид (Не менше 0,35 мг в 1 мл), калію броміду 0,95%-1,05%).

На підставі сучасних фармакопейних вимог розроблено та обґрунтовано специфікацію на таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», до якої входять такі показники якості: опис; середня маса (79-85 мг); час розпадання (не більше 20 хв); мікробіологічна чистота (МБЧ): загальна кількість аеробних мікроорганізмів 10^4 КУО в 1 мл і загальна кількість дріжджових і плісневих грибів 10^2 КУО в 1 мл, *Salmonella* та *Escherichia coli* відсутні; маса, що витягається - не менше 100 г; кількісне визначення (таніни (не менше 0,01%), тимол і карвакрол (Не менше 0,01 мг в 1 табл), гедерозид (Не менше 0,11 мг в 1 мг)).

Проведено дослідження антибактеріальної активності сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», який виявляв антимікробну активність стосовно *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteum*, *Candida tenuis* та *Aspergillus niger*. Стосовно *Staphylococcus aureus* встановлено мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) 25 мкг/мл і мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) 12,5 мкг/мл). Вивчено антиоксидатну активність екстрактів, що входять до сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» методами DPPH, ABTS, FRAP. Найвищою антиоксидантною активністю володів багатокомпонентний лікарський засіб, у якому співвідношення БАР складо таніни: гедерозид: тимол і карвакрол = 2мг:2%:2,5мг. Також високу антиоксидантну активність показали розчини, у складі яких кількісно

переважали тимол і карвакрол (по 3,0 мг). Найменш ефективними виявилися зразки, які містили однакову кількість дубильних речовин (1,8 мг на 100 мл 40%) етанолу), а також тимолу і карвакролу (1 мг у 100 мл 40% етанолу), але відрізнялися за вмістом гедерозиду (3 і 2 мг відповідно в 100 мл 40% етанолу).

Встановлено, що потенційні лікарські форми у вигляді таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» зберігають стабільність при температурі не вище 25 °С, протягом 2 років.

Ключові слова: технологія, динамічна екстракція, пневматичний прес-екстрактор, материнка звичайна, пеларгонія очиткова, плющ звичайний рідкі екстракти, густі екстракти, сухі екстракти, сиропи, таблетки, допоміжні речовини, специфікація, промислове виробництво, методи контролю якості.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті

1. Брида, О. Р., Стадницька, Н. Є., Милянч, А. О., Малтиз, І. С., & Шалата, В. Я. (2020). Перевага методу екстракції з постійним рухом екстрагента на прикладі одержання екстракту кореня пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*). *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 3 (1), 110–116. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).

2. Stadnytska, N. E., Bryda, O. R., Hajevska, A. A., Chervetsova, V. H., Lubenets, V. I., & Novikov, V. P. (2019). Influence of garlic extract on test-culteres of funguses. *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 2 (2), 129–134. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).

3. Bryda, O., & Stadnytska, N. (2021). Extraction methods of extractive substances from medicinal plant raw materials: advantages and limitations. *Annals*

of the Romanian Society for Cell Biology (Особистий внесок - участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).

4. Bryda, O., & Stadnytska, N. (2021). Antioxidant activity of a multicomponent remedy based on extracts of purifying pelargonium root, oregano, and ivy. *Journal of Biochemical Technology*, 12 (3), 53–58. (Особистий внесок - участь у постановці завдань дослідження, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написання статті).

5. Брида, О. Р., & Стадницька, Н. Є. (2021). *Pelargonium sidoides*, *Hedera hibernica* та *Origanum vulgare* в складі фармацевтичних препаратів представлених на ринках України та Польщі. *Фармацевтичний часопис*, 3 (59), 37–49. (Особистий внесок - участь у постановці завдань дослідження, узагальненні результатів, оформленні статті).

6. Паращин, Ж. Д., Лобур, І. П., Киричук, А. О., Брида, О. Р., & Стадницька, Н. Є. (2021) Дослідження складу препаратів для лікування захворювань порожнини носа. *Chemistry, Technology and Application of Substances* 4 (2), 54-63 (Особистий внесок - участь у постановці завдань, аналіз фармацевтичного ринку, аналіз одержаних результатів, написання статті).

Монографія

7. Брида, О. Р., & Стадницька, Н. Є. (2021). Порівняння ефективності методів одержання лікарської субстанції з коренів пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*). In *Challenges and achievements of medical science and education*. (pp. 1-18). Riga: Baltija Publishing. (Особистий внесок - написання розділу монографії).

Тези доповідей

8. Брида О.Р., Стадницька Н.Є. Прогнозування LD50 деяких біологічно активних речовин. Міжнародна наукова інтернет - конференція

«Інформаційне суспільство: технологічні, економічні та технічні аспекти становлення – 2019» Тернопіль, 7 травня 2019 року. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

9. Брида О.Р. Прогнозування екологічної токсичності біологічно активних речовин *allium sativum*. *Wiadomosci o postepie i rzeczywistych badaniach naukowych wspolczesosci*. Tom 2 Краків, 17 червня 2019. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

10. Брида О.Р., Стадницька Н.Є., Шалата В.Я., Малтиз І.С., Новіков В.П. Оцінка ефективності використання прес-екстратора для одержання екстракту пеларгонії очиткової (*Pelargonium sodies*). Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження (Харків, 11 березня 2020 року). (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

11. Брида О.Р., Стадницька Н.Є. Залежність значення рН екстрагенту на вміст моноцукрів в екстракті із кореня алтеї лікарської. *WISSENSCHAFTLICHE ERGEBNISSE UND ERRUNGENSCHAFTEN*: 2020. (Мюнхен, 25 грудня 2020 року) DOI: <https://doi.org/10.36074/25.12.2020.v2.22> (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

12. Брида О.Р., Стадницька Н.Є., Шалата В.Я. Вплив технологічних характеристик сировини кореня пеларгонії очиткової (*pelargonium sidoides*) на якість отримання екстрактів). Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (Тернопіль, 23-24 вересня 2020 року). (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

13. Брида О.Р., Стадницька Н.Є.. Дослідження оптимального співвідношення морфологічних органів в сировині чебрецю звичайного для одержання екстракту з вмістом тимолу та карвакролу. Сучасні аспекти

збереження здоров'я людини. Ужгород 2020 (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

14. Брида О.Р., Стадницька Н.Є., Курка М.С., Лубенець В.І. Підбір співвідношення складових багатокomпонентного фітозасобу для лікування захворювань дихальних шляхів. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини (Ужгород 16-17 квітня 2021 року) (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

15. Киричук А.О., Брида О.Р., Стадницька Н.Є. Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

16. Брида О.Р. Дизайн експерименту для вибору оптимального складу і технології у фармацевтичній розробці сиропу на основі екстрактів плюща, материнки і пеларгонії. Матеріали ІХ Науково-практичної конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців (Київ 2021) АТ «Фармак» (Особистий внесок - участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

ANNOTATION

Bryda O.R. Use of a pneumatic type apparatus for obtaining plant extracts as components of medicinal products. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the PhD in specialty 226.Pharmacy, industrial pharmacy. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2022.

The dissertation is devoted to the development of a new technology for the extraction of *Origanum vulgare*, *Hedera hibernica*, *Pelargonium sidoides* using a pneumatic press extractor and the introduction of the obtained extracts as components in medicinal product "PELARMAT-PLYSHCH syrup" and "PELARMAT-PLYSHCH tablets".

The paper considers various options for LRS extraction, in particular, modern methods of dynamic extraction using a pneumatic press extractor to obtain extracts containing a complex of biologically active substances (BAS) with proven pharmacotherapeutic effect in respiratory tract diseases. The statistical data of the Ministry of Health (MOH) of Ukraine regarding this group of diseases for the period 2019-2021 were analyzed and modern literature data on their treatment, including the use of herbal preparations, were analyzed. As a result of the analysis, promising medicinal plants whose phytochemical composition provides a therapeutic effect in diseases of the respiratory system were selected, namely, common motherwort (*O. vulgare*), leaves of common ivy (*H. hibernica*), roots of pelargonium (*P. Sidoides*) and obtained from their extracts. Information on the chemical composition and application of the studied raw materials has been processed. The analysis of literary sources proves the expediency of using extracts of these plants as components for the development of new complex medicines for the treatment of respiratory tract diseases.

The pharmaceutical market of Ukraine and some European countries was studied for herbal preparations, which include BARs of common motherwort (*O.*

vulgare), leaves of common ivy (*H. hibernica*) and roots of pelargonium (*P. sidoides*). On the pharmaceutical market of Ukraine, 18 preparations from the BAR of St. John's wort, 29 preparations from the BAR of ivy leaves and 14 preparations from the BAR of the roots of pelargonium are registered on the pharmaceutical market of Ukraine. Most of these drugs are presented in the form of syrups (16 drugs) or liquid dosage forms (12 drugs) and tablets (10 drugs), the rest are extracts, medicinal plant materials and ointments. According to the ATS classification, the largest share of the assortment of preparations from St. John's wort belongs to drugs of group N05, psycholeptics (38.46%) and drugs of group R05, drugs used in case of coughs and colds (30.77%). The rest belong to groups G04 means used in urology (23.08%) and G02 other gynecological means (7.69%). Most of the medicinal products from the BAR of common ivy leaves and all from the roots of pelargonium found on the Ukrainian pharmaceutical market belong to the group R05 means used in the case of coughs and colds.

On the pharmaceutical market of Poland, there are 23 preparations containing ivy leaves and 3 preparations from the roots of pelargonium *ochitkovyka* included in the group of preparations that are used in case of coughs and colds. Preparations with BAR of the common motherwort are currently not registered on this market or the registration certificates have expired. On the pharmaceutical market of Austria and Liechtenstein, there is one registered medicinal product containing motherwort - this is a complex herbal tea for the treatment of asthma. There are 32 units of drugs containing the BAR of ivy leaves, which are included in the R05 group, remedies used in the case of cough and cold diseases and homeopathic drugs used for the treatment of respiratory tract diseases, and 11 drugs with the BAR of the roots of pelargonium are included in the group of drugs R05 . There are 8 preparations containing ivy leaves on the Croatian pharmaceutical market and they belong to the group of preparations used in case of coughs and colds. Preparations from the herb of common motherwort and the roots of pelargonium are not available on this

market. On the pharmaceutical market of Hungary, there is 1 preparation with BAR of pelargonium and 3 preparations with common ivy leaves. There is 1 preparation from the BAR of common ivy leaves on the Irish market. Analyzing the Italian market, 2 units of preparations with BAR content of ivy leaves were found. On the pharmaceutical market of Latvia, there are 3 preparations with BAR of the roots of pelargonium and 15 preparations of common ivy leaves. In Lithuania, there are 2 preparations of pelargonium and 17 preparations with common ivy. In Malta, there are 4 preparations made from ivy leaves. In the Netherlands, 2 preparations from the BAR of the roots of pelargonium and 10 preparations from the leaves of common ivy are registered. There are 14 preparations containing common ivy leaves on the Slovak pharmaceutical market. On the pharmaceutical market of Spain, there are 8 preparations containing common ivy leaves and 4 preparations from the roots of pelargonium, which belong to the group of preparations used in the case of coughs and colds. Two preparations from BAR of the common motherwort are registered. On the pharmaceutical market of Sweden, 7 preparations with the BAR content of common ivy leaves and 3 preparations with the BAR of the roots of pelargonium were found. The obtained data indicate the expediency of producing extracts of common motherwort (*O. vulgare*), common ivy (*H. hibernica*), and pelargonium (*P. Sidoides*) as components of new complex herbal preparations for the treatment of respiratory tract diseases in the form of syrup and tablets.

In order to select the most optimal conditions for the extraction of common motherwort (*O. vulgare*), leaves of common ivy (*H. hibernica*), and roots of pelargonium (*P. Sidoides*), a study of the physical and technological properties of the research objects was conducted.

It has been experimentally established that the optimal option is to use a mono mixture of plants rather than a complex extract in order to obtain a larger and more effective BAR complex. In particular, the parameters are determined, namely: the

degree of LRS grinding (up to 5 mm for pelargonium roots, 1-10 mm for common ivy leaves and 1-10 mm for motherwort grass), moisture ($8.0 \pm 0.5\%$ for the roots of pelargonium, $8.5 \pm 0.5\%$ for common ivy leaves and $10.5 \pm 0.5\%$ for common motherwort), bulk density before shrinkage (1.47 ± 0.05 g/ml for the roots of pelargonium, 0.85 ± 0.05 g/ml for common ivy leaves and 1.12 ± 0.05 g/ml for common motherwort) and after shrinkage (1.69 ± 0.05 g/ml for the roots of pelargonium, 1.09 ± 0.05 g/ml for the leaves of common ivy and 1.25 ± 0.05 g/ml for the motherwort), swelling coefficients (4.5 ml/g for the roots of pelargonium, 3.9 ml/g for the leaves common ivy and 4.01 ml/g for common motherwort) and absorption coefficients (1.52 ml/g for the roots of pelargonium, 2.13 ml/g for common ivy leaves and 2.09 ml/g for common motherwort) when infused with 40% Etanol. Taking into account the technological properties of LRS, the ratio of raw materials: extractant (1:3.625 for the roots of pelargonium, 1:3.475 ml/g for the leaves of common ivy and 1:3.525 ml/g for the grass of motherwort). The advantage of using dynamic extraction using a pneumatic press extractor over traditional maceration and reperfusion technologies has been experimentally confirmed.

For better storage and easier dosing, the obtained liquid extracts are condensed. It was experimentally established that the optimal mode of thickening of liquid extracts of pelargonium roots is the evaporation temperature of the extractant of 80-90 °C, for ivy leaves 65-70 °C and for common motherwort 60-70 °C at a vacuum value of 0.8 kgf/cm².

The drying conditions and the type of dryer were selected for the obtained thick extracts. Among the tested dryers were: vacuum drying cabinet, roller-belt dryer, multi-belt dryer, rotary spray dryer. A rotary spray dryer was determined to be the most optimal for drying the root extract of pelargonium, and a multi-belt dryer for ivy leaves. The considered drying methods did not allow obtaining a dry extract of motherwort grass

To develop the optimal composition and technology of "PELARMAT-PLUSHCH" syrup based on extracts of *Origanum vulgare* grass, *Hedera hibernica* leaves, *Pelargonium Sidoides* roots with rhizomes, we used methods of mathematical planning of the experiment. For the potential medicinal product "PELARMAT-PLUSHCH, syrup", 3 groups of excipients (AD) were investigated, namely: preservatives, pH correctors and sweeteners. Nipagin, potassium sorbate, sorbic acid were used as preservatives, sodium bicarbonate and citric acid as pH adjusters, neutral potassium bromide was used in the absence of pH changes, and sugar syrup, sorbitol and liquid maltite were used as sweeteners. Based on the data of the three-factor dispersion analysis experiment, the dependence of the influence of each of the auxiliary substances (DR) on the microbiological purity, density, pH and taste of the syrup was established. Perhaps due to the content of ethyl alcohol in the syrup, the results of the analysis of microbiological purity always corresponded to the specification. Sugar syrup had the best effect on taste properties (4.39 points), while the focus group emphasized that other DRs were excessively sweet, which generally had a negative effect on taste perception. The optimal composition of "PELARMAT-PLUSHCH" syrup was established: pelargonium roots dry extract - 0.007 g, ivy leaves dry extract - 0.02 g, motherwort grass thick extract - 4 g, ethyl alcohol 96% - 8.973 g, nipagin - 0.5 g, potassium bromide - 1.0 g, sugar syrup - 85.5 g.

Methods of mathematical planning of the experiment were used to develop the optimal composition and technology of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets based on extracts of *Origanum vulgare*, *Hedera hibernica*, and *Pelargonium Sidoides*. The combination of different classes of excipients for "PELARMAT-PLUSHCH, tablets" was selected using a four-factor design of variance analysis at two levels with repeated experiments. 3 groups of auxiliary substances were studied, namely: fillers based on sugars, fillers based on microcrystalline cellulose, leavening agents. The following excipients are offered: lactose monohydrate,

farmatose 11, sorbitol, MCC 101, MCC 12, Vitocel, potato starch, croscarmellose sodium, Aerosil. Based on the data of the three-factor experiment of dispersion analysis, the dependence of the influence of each of the auxiliary substances on the uniformity of the mass, the resistance of the tablets to crushing, the wearability of the tablets, the disintegration of the tablets, and the absorption of moisture were established. Among disintegrants, the lowest value of standard relative deviation (RSV) of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets was provided by potato starch and croscarmellose sodium (average value of 0.66%), tablets with aerosol showed a slightly higher deviation - 0.84%. The influence of fillers based on sugars on the uniformity of the mass of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets reflected inequality: lactose monohydrate (SWV 0.61%) < sorbitol (SWV 0.76%) < farmatose 11 (SWV 0.79%). In the case of using fillers based on microcrystalline cellulose (MCC), the best results regarding the uniformity of the mass of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets were obtained when using MCC 12 (CVV 0.63%). Tablets with MCC 101 showed a CV value of 0.71%, Vitocel (CVV of 0.81%). When studying the effect of fillers based on sugars, it was established that these excipients did not significantly affect the average tablet disintegration time. Lactose monohydrate and sorbitol-based samples had almost the same average tablet disintegration time of 15.2 min and 15.13 min, respectively. "PELARMAT-PLUSHCH" tablets based on Farmatose 11 disintegrated somewhat quickly (14.7 min). The studied samples of microcrystalline cellulose had a longer disintegration time of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets. In terms of disintegration speed, tablets containing Vitocel had a significant advantage (13.07 min) over tablets containing MKC 12 (18.85 min), as well as MKC 101, which ensured the disintegration of PELARMAT-PLUSHCH tablets in 15.7 min. As a result of the conducted experiment, it was established that the lowest moisture absorption is observed in "PELARMAT-PLUSHCH" tablets when using lactose monohydrate (0.402%), MCC 12 (0.409%), potato starch (0.405%). Based on the research results, it was established that the optimal

composition of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets is: pelargonium roots dry extract - 0.0029 g, ivy leaves dry extract - 0.001 g, motherwort grass extract thick - 0.57 g, granulac 70 - 0.1055 g, aerosil - 0.0725 g, potato starch - 0.0039 g, croscarmellose sodium - 0.0119 g.

To increase the stability of the dosage form and taste qualities, the optimal composition of the film coating based on the composition "Opadry II Pink" (33 G24509) was experimentally selected. The optimal conditions for applying a film coating on "PELARMAT-PLUSHCH" tablets were selected: the concentration of the solution of the film-forming system is 10%, the amount of polymer per 300 g of tablets is 15 g, the air temperature under the gas distribution grid in the fluidized bed installation is 75 °C. In terms of the weight of the coated tablet, the amount of coating was 1.104% (0.0090 g). On the basis of modern pharmacopoeial requirements, the specification for "PELARMAT-PLUSHCH" syrup was developed and substantiated, the following quality indicators were established: description; identification; density from 1.38-1.42 g/ml; pH 5.5-6.0; microbiological purity (MBC): the total number of aerobic microorganisms is 10⁴ CFU in 1 ml and the total number of yeast and mold fungi is 10² CFU in 1 ml, Salmonella and Escherichia salts are absent; mass to be extracted - not less than 100 g; quantitative determination (tannins (0.14%), thymol and carvacrol (Not less than 0.03 mg in 1 g), gederoside (Not less than 0.35 mg in 1 ml), potassium bromide 0.95%-1.05%).

On the basis of modern pharmacopoeial requirements, the specification for "PELARMAT-PLUSHCH" tablets has been developed and substantiated, which includes the following quality indicators: description; average weight (79-85 mg); disintegration time (no more than 20 min); microbiological purity (MBC): the total number of aerobic microorganisms is 10⁴ CFU in 1 ml and the total number of yeast and mold fungi is 10² CFU in 1 ml, Salmonella and Escherichia salts are absent; mass to be extracted - not less than 100 g; quantitative determination (tannins (not

less than 0.01%), thymol and carvacrol (not less than 0.01 mg in 1 tablet), hederoside (not less than 0.11 mg in 1 mg)).

A study of the antibacterial activity of "PELARMAT-PLUSHCH" syrup was conducted, which showed antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteum*, *Candida tenuis* and *Aspergillus niger*. Regarding *Staphylococcus aureus*, the minimum bactericidal concentration (MBC) of 25 µg/ml and the minimum inhibitory concentration (MIC) of 12.5 µg/ml have been established. The antioxidant activity of the extracts included in the "PELARMAT-PLUSHCH" syrup was studied using the DPPH, ABTS, and FRAP methods. The highest antioxidant activity was possessed by a multicomponent medicinal product in which the BAR ratio was tannins: hederoside: thymol and carvacrol = 2mg:2%:2.5mg. High antioxidant activity was also shown by solutions containing thymol and carvacrol (3.0 mg each). The least effective were samples that contained the same amount of tannins (1.8 mg per 100 ml of 40% ethanol), as well as thymol and carvacrol (1 mg in 100 ml of 40% ethanol), but differed in the content of hederoside (3 and 2 mg, respectively, in 100 ml of 40% ethanol).

It has been established that potential dosage forms in the form of "PELARMAT-PLUSHCH" tablets and "PELARMAT-PLUSHCH" syrup remain stable at a temperature of no higher than 25 °C for 2 years.

Key words: technology, dynamic extraction, pneumatic press-extractor, common motherwort, *pelargonium ochitkova*, common ivy, liquid extracts, thick extracts, dry extracts, syrups, tablets, excipients, specification, industrial production, quality control methods.

ЗМІСТ

ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ТЕНДЕНЦІЇ ЕКСТРАГУВАННЯ ЛРС ТА ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТІВ У ТЕХНОЛОГІЯХ ЛЗ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ.....	36
1.1 Технології одержання рослинних екстрактів.	36
1.2–Практика використання ЛРС та екстрактів для лікування захворювань дихальних шляхів	42
1.2.1 Хімічний склад та застосування в медицині пеларгонії очиткової <i>Pelargonium sidoides</i>	45
1.2.2 Материнка звичайна та її антиоксидантні властивості.....	47
1.2.3 Хімічний склад плюща звичайного та практика його використання в медицині.....	49
1.3. Сиропи, як рідка лікарська форма із використанням рослинних екстрактів	51
1.4 Технологія одержання таблеток.....	52
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
2.1. Короткі відомості про прилади, методи і сировину	56
2.2. Короткі відомості про отримання екстрактів із ЛРС материнки звичайної, пеларгонії очиткової та плюща звичайного та методи їх вивчення	60
2.3. Короткі відомості про розробку лікарських форм на основі екстрактів із ЛРС материнки звичайної, коріння пеларгонії очиткової та плюща звичайного.....	62
2.4. Методи оцінки фармако-технологічних характеристик ЛРС, екстрактів, таблеток та сиропів.....	64
2.5 Планування експерименту та обробка результатів	66
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ДИНАМІЧНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ КОРЕНІВ ПЕЛАРГОНІЇ ОЧИТКОВОЇ, ТРАВИ МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ, ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО	68
3.1 Визначення технологічних параметрів коренів пеларгонії очиткової, трави материнки, листя плюща їх екстракція традиційним методом мацерації	68

3.2. Екстрагування коренів пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща методом динамічної екстракції з використанням пневматичного прес-екстрактора.....	80
3.3 Згущення рідких екстрактів коріння пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща	84
3.4. Одержання сухих екстрактів коренів пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща	86
3.5. Масштабування технології.....	88
3.6. Формування специфікації контролю якості материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиткової екстракту сухого та плюща екстракту сухого.	90
3.7. Вивчення антимікробної та антиоксидантної дії екстрактів у поєднанні у різних співвідношеннях.....	91
РОЗІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ФІТОПРЕПАРАТІВ ТРАВИ МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ, ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО ТА КОРИННЯ ПЕЛАРГОНІЇ ОЧИТКОВОЇ.....	98
РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ У ВИГЛЯДІ СИРОПУ ТА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ПЛЮЩА, МАТЕРИНКИ І ПЕЛАРГОНІЇ.....	102
5.1 Розробка сиропу на основі екстрактів плюща, материнки і пеларгонії	102
5.2.1. Масштабування та контроль якості сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	118
5.2.2. Вибір раціонального пакування, вивчення стабільності сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» у процесі зберігання	121
5.3. Розробка оптимального складу, технології та вибір допоміжних речовин для отримання таблеток ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ	125
5.4 Обґрунтування вибору оптимального складу і технології таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	135
5.5.1. Масштабування та контроль якості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	156
5.5.2. Вибір раціонального пакування, вивчення стабільності таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» у процесі зберігання	160
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	166

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	171
ДОДАТКИ	191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АНД – аналітично-нормативна документація

АНД ПК – аналітично-нормативна документація проміжного контролю

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ЛРС – лікарська рослинна сировина

БАР – біологічно активні речовини

ВКЯ – відділ контролю якості

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДЦ – дослідний центр

ЄФ або ЕР – Європейська Фармакопея

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

КУО – кількість колонієутворюючі одиниці мікроорганізмів

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МПЕ – математичне планування експерименту

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МКЯ – методи контролю якості

МЦ – метилцелюлоза

Натрію КМЦ – натрію карбоксиметилцелюлоза

Н/П – інформацію відстуня, або не потребує її внесення

НТД – нормативно-технічна документація

ОПЦ – оксипропілцелюлоза

ПВП – полівінілпіролідон

ПВС – полівініловий спирт

ПВХ – полівінілхлорид

ПЕГ – поліетиленгліколь

РП – реєстраційне посвідчення

РТМ – ротаційна таблетна машина

ТФЦ – таблетно-фасувальний цех

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, листки непрацездатності найчастіше отримують громадяни через захворювання верхніх дихальних шляхів, що становить від 35 тис. до 150 тис. на тиждень [1]. Найчастіше на фармацевтичному ринку затребуваними, для лікування захворювань цієї групи є препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), завдяки тому, що вони мають ряд переваг. Таких як менша кількість протипоказань та виявлених небажаних реакцій, нижча токсичність, можливість використання у комплексній терапії та у комбінації із синтетичними лікарськими засобами (ЛЗ) [2].

У наш час, при розробці нових лікарських засобів приділяється особлива увага перевіреному лікарським рослинам з відповідним набором біологічно активних компонентів, що забезпечують терапевтичний ефект. Зокрема у складі багатьох лікарських засобів для лікування захворювань дихальної системи використовуються субстанції материнки звичайної (*Origanum vulgare*) [Barbosa, L. N. (2018)], плюща звичайного (*Hedera hibernica*) [Bezruk, I (2020)], пеларгонії очиткової (*Pelargonium Sidoides*) [Qasaymeh, R. M.(2021)]. Аналіз фармацевтичних ринків України та деяких країн ЄС продемонстрував, широкий асортимент номенклатур лікарських засобів із вмістом екстрактів цих рослин, що засвідчує високу потребу промисловості у швидкому, якісному і економічно вигідному їх виробництві [3].

На сьогоднішній день одним із основних питань при одержанні фітопрепаратів є вибір методу екстрагування, котрий би забезпечив максимальне вилучення очікуваних біологічно активних речовин (БАР). Залежно від властивостей БАР, які необхідно виділити з природної сировини, використовують різні методи екстрагування. Для підвищення ефективності екстракційних процесів перспективним, але мало дослідженим, є використання динамічної екстракції із постійним рухом екстрагенту у

пневматичному прес-екстракторі, що дозволяє максимально розділити рідку фазу від твердого шроту по завершенню технологічного процесу та здешевлює виробництво. Екстрагування методом динамічної екстракції для коріння пеларгонії очиткової, трава материнки звичайної та листя плюща звичайного є актуальними для українського промислового виробництва.

Огляд та аналіз наукових публікацій, патентів, нормативної документації, доводить, що ця задача є дуже важливою для сучасного фармацевтичного виробництва.

В роботах відомих науковців та технологів такі як ультразвукова екстракція, екстракція зрідженими газами, динамічна екстракція забезпечують повноту екстракції діючих речовин із рослинної сировини, при цьому економічно оптимізують технологічний процес. Паралельно із цими методами використовують традиційні методи екстракції мацерацію, ремацерацію, перколяцію, реперколяцію, методи протитечійного та циркуляційного екстрагування описані в роботах.

Важливим моментом фармацевтичної розробки є підбір лікарської форми готового препарату. Враховуючи попередній аналіз фармацевтичних ринків України та деяких країн ЄС виявлено, що особливо популярними при захворюваннях дихальних шляхів є рідкі зокрема, у вигляді сиропів та таблетовані лікарські форми. Беручи до уваги потребу промисловості в економічновигідних та швидких методах отримання рослинних екстрактів є актуальною розробка технологій екстрактів методом динамічної екстракції в апараті пневматичного типу з подальшим введенням їх у готові лікарські форми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (ТБСФБ) Національного університету «Львівська політехніка». Дисертація включає

дослідження, виконані згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри ТБСФБ НУ «Львівська політехніка» в межах науково-дослідних тем, «Розробка та вдосконалення технології одержання рослинних екстрактів та фітопрепаратів» (№ держреєстрації 0119U102132), «Біотехнологічні та фітохімічні аспекти дослідження процесу одержання біологічно активних сполук з лікарських рослин» (№0119U101965), «Створення нових лікарських засобів, фіто- та біопрепаратів» (№0119U101957), державної науково-технічної програми 03.06. «Нові екологічно безпечні лікувальні засоби».

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було вивчення ефективності динамічної екстракції із постійним рухом екстрагенту крізь шар сировини в апараті пневматичного типу для одержання екстрактів материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*), як компонентів перспективних лікарських засобів для лікування захворювань органів дихальної системи у затребуваних ринком лікарських формах.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- систематизувати та проаналізувати дані літературних джерел, щодо сучасних методів екстракції ЛРС, досліджень сировини материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) щодо фітохімічного складу, фармакологічної дії та практичного застосування, провести огляд лікарських форм препаратів для лікування захворювань дихальної системи;
- навести характеристику використаної ЛРС, екстрактів та методів їх дослідження;
- дослідити фармако-технологічні властивості материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*);

- розробити оптимальну технологію одержання рідких екстрактів материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) з використанням методу динамічної екстракції в прес-екстракторі пневматичного типу, проаналізувати отримані екстракти на вміст біологічно активних речовин за одиницю часу з проведенням аналізу відповідних маркерних речовин тимолу і карвакролу, танінів, гедерозидів;
- провести аналіз ефективності використання прес-екстрактора пневматичного типу на основі одержаних експериментальних результатів по екстракції материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) порівняно з відповідними показниками одержаними при використанні методу мацерації;
- визначити оптимальні умови випаровування екстрагенту та процесу сушіння для отримання густих та сухих екстрактів материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*);
- дослідити антимікробні та антиоксидантні властивості досліджуваних екстрактів та їх сумішей у різних співвідношеннях;
- провести аналіз фармацевтичного ринку України та деяких країн Європи щодо фітопрепаратів із вмістом материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) з урахуванням складу, форм випуску, виробників та визначити затребувані лікарські форми;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і розробити технологію лікарського засобу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ сироп», а саме провести вибір допоміжних речовин, вивчити вплив кількісних факторів на його фармако-технологічні властивості;

- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і розробити технологію «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ таблетки», а саме провести вибір допоміжних речовин, вивчити вплив кількісних факторів на їх фармако-технологічні властивості;
- вивчити стабільність готових форм «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ сироп» та «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ таблетки» у процесі зберігання;
- розробити проекти нормативно-технологічної документації (технологічну схему, методи контролю якості та технологічні регламенти);

Об’єкт дослідження: технологія лікарських засобів на основі екстрактів материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) одержаних методом динамічної екстракції в апараті пневматичного типу.

Предмет дослідження: оптимізація технології екстракції материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) в апараті пневматичного типу, визначення фармакотехнологічних параметрів вказаної рослинної сировини, вивчення фітохімічних показників отриманих екстрактів, розробка нових лікарських засобів на основі отриманих екстрактів.

Методи дослідження: Для вирішення поставлених завдань були застосовані біологічні, хімічні та фізико-хімічні методи аналізу, такі як тонкошарова хроматографія (ТШХ), газова (ГХ) та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), спектрофотометрія (СФ) у видимій ділянці спектру, гравіметричні методи. Аналіз асортименту препаратів здійснено згідно з використанням сайтів із зареєстрованими ЛЗ в Україні та країнах ЄС, класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system). Оцінено технологічні властивості лікарської рослинної сировини (вологість, насипна густина до та після усадки, насипний об’єм до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання, подрібненість

сировини). Робота виконана з використанням статистичного, логічного і графічного методів, математично-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний та регресійний аналіз проводили за допомогою програми Design-Expert® Software (версія 13.0))

Фізико-хімічні дослідження об'єктів та готових лікарських засобів виконано на базі Національного університету «Львівська політехніка» та АТ «Галичфарм».

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше досліджено та оптимізовано метод екстракції материнки звичайної трави (*O. vulgare*), плюща звичайного листя (*H. hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*P. sidoides*) в апараті пневматичного типу (прес-екстракторі), із постійною циркуляцією екстрагенту крізь сировину. Доведено ефективність даного методу екстракції для обраних рослин. Досліджено умови згущення водно-спиртових екстрактів трави материнки звичайної, листя плюща звичайного, коріння пеларгонії очиткової. Досліджено умови отримання сухих екстрактів трави материнки звичайної, листя плюща звичайного, коріння пеларгонії очиткової у різних типах сушарок.

Уперше досліджено комбінацію цих екстрактів на антимікробну та антиоксидантну активність. Для потенційної лікарської форми підібрано допоміжні речовини за допомогою планів дисперсійного і регресійного аналізу.

Досліджено показники якості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», розроблено проєкт методів контролю якості та технологічних регламентів, встановлено умови та термін зберігання потенційних лікарських форм. Вперше досліджено стабільність потенційних лікарських форми таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновану оптимальні технологічні умови отримання рідких екстрактів трави материнки звичайної (*O. vulgare*), листя плюща звичайного (*H. hibernica*), коріння пеларгонії очиткової (*P. sidoides*) методом динамічної екстракції з використанням пневматичного пресс-екстрактора. Отримано густі екстракти трави материнки звичайної, листя плюща звичайного, коріння пеларгонії очиткової. Отримано сухі екстракти у різних типах сушарок трави материнки звичайної, листя плюща звичайного, коріння пеларгонії очиткової.

Розроблено склад, технологію та систему специфікацій для таблеток з робочою назвою «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу з робочою назвою «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Розроблено проєкти методів контролю якості та проєкти технологічних регламентів на таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сироп «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Досліджено показники якості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», розроблено проєкт методів контролю якості та технологічних регламентів, встановлено умови та термін зберігання потенційних лікарських форм. Вперше досліджено стабільність потенційних лікарських форми таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

Технологію екстракції трави материнки звичайної (*O. vulgare*), листя плюща звичайного (*H. hibernica*), коріння пеларгонії очиткової (*P. sidoides*), технології виготовлення на їх основі таблеток та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» апробовано та валідовано на АТ «Галичфарм» (акт впровадження від 20.10.2021).

Фрагменти роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 21.10.2021 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації і біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 04.05.2022 р..

Особистий внесок дисертанта. Автором проведено аналіз літературних даних, щодо фітопрепаратів з ЛРС материнки плюща та пеларгонії; маркетингові дослідження Українського та Європейського ринку ЛЗ для лікування верхніх дихальних шляхів; розроблено оптимізовану технологію екстрактів пеларгонії, плюща та материнки, проведено фармако-технологічні і фізико-хімічні дослідження їх властивостей, теоретично обґрунтовано та практично розроблено потенційні лікарські форми у вигляді сиропу та таблеток із використання цих екстрактів «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»; розроблено технологічні схеми, технологічні карти та проекти технологічних регламентів на отримання сиропу та таблеток. Технологічний процес апробовано та валідовано в промислових умовах.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Новіков В.П., Стадницька Н.Є., Лубенець В.І., Шалата В.Я., Литвин А.Р. та ін) вказується за текстом дисертації, а також у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях і з'їздах: Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (Тернопіль, 23-24 вересня 2020 року), Сучасні аспекти збереження здоров'я людини (Ужгород 16-17 квітня 2021 року), IX Науково-практичної конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців (Київ 2021) АТ «Фармак», Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження (Харків, 11 березня 2020 року) .

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 робіт, у тому числі 7 статей, з них 1 монографія, 1 журнал із наукометричної бази WOS і 5

у фахових журналах , 8 тез доповідей у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 244 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку 195 використаних літературних джерел, з яких 103 іноземних, та 25 додатків (53 сторінки). Робота ілюстрована 49 таблицями (49 сторінок) та 66 рисунками (53 сторінка).

РОЗДІЛ 1. ТЕНДЕНЦІЇ ЕКСТРАГУВАННЯ ЛРС ТА ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТІВ У ТЕХНОЛОГІЯХ ЛЗ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

1.1 Технології одержання рослинних екстрактів.

Лікарські засоби (ЛЗ) рослинного походження – це інструменти фітотерапії, які використовують у лікуванні різноманітних захворювань. Роль фітотерапії як комплементарного методу в сучасній клінічній медицині прогресивно зростає. Особливо фітотерапевтичні препарати ефективні у профілактиці та лікуванні хронічних захворювань. Важливим фактором є те, що при правильному використанні з лікувальною метою лікарської рослини відбувається виздоровлення і при цьому не знижується імунорезистентність організму. Цей факт обумовлено, незначною токсичністю та біологічною безпечністю для людського організму рослин, що використовуються як лікарські засоби, а також низкою специфічних особливостей їх фармакологічної активності [4].

У фармацевтичній практиці використовують препарати із ЛРС так званні, галенові, новогаленові або максимально очищенні препарати (Рисунок 1.1).



Рисунок 1.1 Схема отримання АФІ із ЛРС

До галенових препаратів належать рідкі, густі та сухі екстракти [5]. Новогаленові препарати одержують шляхом залучення додаткових операцій,

щоб забезпечити максимальний вихід конкретної групи екстрактивних речовин. Зазвичай використовують технологічні прийоми: екстракцію по типу рідина-рідина, шляхом зміни полярності екстрагенту (водно-спиртова (етанол, метанол, тощо) суміш та хлороформ, ацетон, етилацетат); адсорбцію; іонний обмін та ін [6, 7]. Для одержання максимально очищених препаратів (вміст конкретної біологічно активної сполуки не менше 99,9%) використовують додаткову екстракцію, використовуючи хроматографічний метод розділення речовин. Останій метод використовують для отримання стандартних зразків БАР. Одним із основних питань при одержанні екстрактивних препаратів є вибір методу екстрагування, котрий би забезпечив максимальне вилучення очікуваних біологічно активних речовин (БАР). Залежно від типу БАР, які необхідно виділити з природної сировини використовують різні методи екстрагування [8, 9, 10].

Рідкі екстракти зазвичай одержують наступними методами:

1. мацерації (отримання настоек) [11];
2. дробної мацерації (пришвидшена, протинапрямленим методом) [12];
3. перколяції [13];
4. реперколяції (проводиться у батареї перколяторів, з'єднаних між собою трубопроводами, при цьому в першому – свіжий екстрагент, а в усіх інші – витяжки, одержані з попереднього перколятора). Існують такі підвиди реперкуляції [14, 15, 16, 17]:
 - a) реперколяція з розподілом сировини на рівні частини з незакінченим циклом;
 - b) реперколяція з розподілом сировини на рівні частини із закінченим циклом;
 - c) реперколяція за методом Босіна;
 - d) реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини за Фармакопеями США і Німеччини;

- е) метод реперколяції Чулкова;
- 5. розчиненням густих і сухих екстрактів (розчиняють у певному розчиннику після чого стандартизують);
- 6. циркуляційного екстрагування (ґрунтується на циркуляції екстрагента крізь шар сировини);
- 7. безперервного протинапрявленого екстрагування з переміщенням сировини і екстрагента;
- 8. екстрагуванням сировини за допомогою роторно-пульсаційного апарату (РПА);
- 9. екстрагуванням із застосуванням ультразвуку;
- 10. екстрагуванням за допомогою електричних розрядів [18];
- 11. екстрагуванням з використанням електроплазмолізу і електродіалізу;
- 12. екстрагуванням зрідженими газами.

Ряд авторів займається порівнянням динамічної екстракції із статистичними традиційними методами екстрагування [19], підбором оптимальних умов для кожного конкретного виду сировини, оцінкою переваг та недоліків.

Зокрема при дослідженні екстракції суцвіть липи серцевидної визначено, що оптимальними є тривалість циклу перемішування – 5 хв із загальною кількістю циклів перемішування – 22, кількість етапів екстракції – 2. Також досліджено ефективність динамічної екстракції для отримання фенолкарбонових кислот та флаваноїдів із трави звіробою, отримавши ідентичний вихід екстрактивних речовин швидше, ніж традиційним методом мацерації[20].

Як промисловий варіант апарату для проведення динамічної екстракції можна розглядати пневматичний прес-апарат виробництва компанії Šraml d.o.o (Словенія) (Рис 1.1.1), який виконує завдання по оптимізації

тривалості екстрагування, отримання більшої кількості екстракту, шляхом вичавлення залишків із шроту та ін. [21] .



Рисунок 1.1.1 Фото пневматичного прес-екстрактора компанії Šraml d.o.o

Принцип роботи апарату гарантує наявність, під час екстрагування ЛРС, постійного динамічного контакту між екстрагентом та ЛРС (барaban екстрактора-пресу періодично обертається), що в свою чергу підвищує процес масообміну біологічно-активних речовин з ЛРС у екстрагент та дозволяє оптимізувати час екстрагування ЛРС. Використання мембрани під тиском для максимального витіснення готового продукту з шару ЛРС, забезпечує максимальне отримання екстракту із шроту, нівелюючи при цьому втрати на набухання. За допомогою подачі теплоносія та використання циркуляційного насосу пришвидшується дифузія молекул речовини з однієї фази до іншої та оптимізується час екстрагування ЛРС.

Отриманні рідкі екстракти, відстоюють упродовж певного періоду часу, при зниженій або кімнатній температурі до одержання прозорої рідини, після чого декантують або фільтрують. Якість рідких екстрактів контролюють згідно з вимогами ДФУ/ЄФ за такими показниками якості: опис, ідентифікація, вміст важких металів, вміст органічних розчинників, мікробіологічна чистота, сухий залишок та кількісне визначення [22].

Для спрощення зберігання та дозування по кількості БАР, рідкі екстракти зазвичай згущують, в результаті чого одержують густі

екстракти. Згідно визначення густі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської рослинної сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 30 % (стандартні до 25 %), що використовують як напівпродукти для низки лікарських форм [23].

Густі екстракти внаслідок високої в'язкості використовують як зв'язувальні і формоутворювальні речовини при виготовленні таблетованих лікарських форм або у складі сиропів, мікстур, еліксирів [24, 25].

Зазвичай процес виробництва густих екстрактів включає три основні стадії:

- 1) отримання рідкого екстракту;
- 2) очистка / знежирення / екстракція типу рідина-рідина / хроматографічне очищення / тощо;
- 3) упарювання (випарювання залишків розчинника).

Водні екстракти в яких екстрагентом є вода або водно-спиртові суміші етанолу 20-40 % містять велику кількість високомолекулярних сполук (водорозчинні білки, цукри, ферменти, пектини, слизи, крохмаль), які зазвичай видаляють додатковою очисткою, із врахуванням фізико-хімічних властивостей БАР. В процесі очистки для отримання напівпродукту з максимальною кількістю необхідних БАР, використовують адсорбенти (каолін, бентоніти, тальк тощо), змінюють полярності розчинника або збільшують кількість фаз (наприклад коли до водно спиртової суміші додають етилацетат або до спиртового екстрагенту воду та хлороформ) [26].

Для отримання готового густого екстракту, після очистки розчинник відганяють [27].

В промислових виробництвах використовують наступні методи упарювання [28]:

- при атмосферному тиску;
- при зниженому атмосферному тиску (вакуум);
- при надлишковому тиску.

Для підвищення стабільності та зручності дозування густі екстракти висушують в результаті чого одержують *сухі екстракти* із вмістом вологи до 5 %, які являються сипучими субстанціями [29].

Волога може бути видалена із матеріалів механічними способами або з використанням сушильних апаратів, шляхом випаровування вологи і відводу парів у конденсаційний куб або в атмосферу. Швидкість сушіння визначається інтенсивністю подачі тепла, випаровуванням вологи, дифузією води з глибини матеріалу та перенесення з поверхні матеріалу в навколишнє середовище [30, 31].

Сушарки, які використовуються у фармацевтичній промисловості можна класифікувати за технологічними характеристиками [32, 33]:

- згідно періодичності процесу (періодичної та безперервної дії);
- за наявності тиску (атмосферні та вакуумні);
- за способом підведення тепла (конвективні, контактні, радіаційні, сублімаційні);
- за видом сушильного агенту (повітряні, газові та сушарки на перегрітій парі);
- за напрямом руху матеріалу і сушильного агенту (прямоточні, протитечійні та перехресні);
- за способом обслуговування;
- за схемою циркуляції сушильного агента;
- за тепловою схемою.

Зазвичай в фармацевтичних технологіях використовується конвективний і контактний методи сушіння. Також застосовують сушку

інфрачервоними променями, яка дозволяє проводити процес за невисоких температур, або сушку високочастотним електричним струмом [34, 35].

Для термолабільних продуктів доцільно використовувати вакуумні технології для сушіння при понижених температурах, однак цей процес є тривалим. Як альтернативний варіант пропонується використання мікрохвильового сушіння з використанням постійного перемішування. При використанні цього методу збільшується термін зберігання висушених продуктів без застосування консервантів [36, 37, 38].

Має застосування сушіння методом розпилення з використанням роторно-розпилювальних сушарок в результаті одержують продукт з діаметром частинок 50-100 мкм, тобто збільшується питома поверхня матеріалу, що сушиться. Цей метод дозволяє сушити термолабільні речовини [39, 40, 41]. Найбільш дорогим і найдосконалішим вважається метод сублімаційного сушіння [42, 43].

Невірно вибрані параметри сушіння можуть призвести до змін структурно-механічних властивостей висушуваного матеріалу, утворення поліморфних форм і кристалогідратів лікарських речовин, їх окиснення або гідролізу, що негативно впливає на якість отриманого продукту. Отже при розробці нового фітопрепарату необхідно ретельно вибирати метод екстракції, розчинник та вид екстракту залежно від вимог специфікації очікуваної лікарської форми [44].

1.2-Практика використання ЛРС та екстрактів для лікування захворювань дихальних шляхів

Рослинні екстракти часто використовують індивідуально або у складі комплексних препаратів для профілактики та лікування різних груп захворювань дихальної системи. Одними з наймасовіших захворювань є інфекції дихальних шляхів на які згідно статистики Міністерства охорони здоров'я хворіє від 35 до 150 тис громадян на тиждень. Уся різноманітність

захворювань дихальної системи класифікована за міжнародною системою (міжнародна класифікація хвороб (МКХ) [45] наведеною у Додатку А). Інфекції дихальних шляхів найчастіше зумовлюють віруси [46, 47, 48, 49], рідше хламідії, бактерії та інші [50, 51, 52, 53, 54]. Відповідно для лікування захворювань спричинених такими різноманітними патогенами необхідний широкий спектр лікарських засобів. Однією з груп цих препаратів є ГЛЗ на основі БАР із ЛРС із доведеною терапевтичною дією та рядом переваг перед синтетичними препаратами. При фітотерапії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів призначають етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта [55].

Етіотропне лікування, має нормалізувати захисні властивості організму хворого [56, 57, 58]. Під час етіотропної терапії використовують ЛРС для підняття імунітету, а саме:

- індуктори синтезу інтерферону (листя підбілу звичайного та подорожника великого, слань цетрарії ісландської);
- активатори фагоцитарної активності макрофагів (квітки арніки гірської, траву володушки багатожильчатої, астрагалу шерстистоквіткового, траву кропиви дводомної);
- стимулятори продукції інтерлейкіну, що містять кремнійорганічні кислоти (траву гірчака пташиного, реп'яшка звичайного, хвоща польового, кропиви дводомної; шишки хмелю; кореневища пирію повзучого та ін.);
- стимулятори місцевого імунітету, що містять і накопичують цинк (плоди анісу, квітки арніки гірської; листя бобівника трилистого, берези повислої, шавлії лікарської; траву гірчака пташиного, золотарника канадського; кукурудзяні приймочки та ін.).

Патогенетична терапія спрямована на усунення інтоксикації, гіпоксії і запалення. Використовують ЛРС з протизапальною й антигіпоксичною

дією: листя берези повислої, кропиви дводомної, шавлії лікарської; квітки календули лікарської, ромашки аптечної, липи серцелистої; траву череди трироздільної, хвоща польового та ін [59, 60, 61].

Симптоматична терапія залежно від особливостей перебігу захворювання передбачає призначення ЛРС із кардіотонічною, аналгетичною, муколітичною, відхаркувальною, дезінтоксикаційною, сечогінною, полівітамінною активністю. ЛРС, що використовуються при симптоматичній терапії містять органічні кислоти, флавоноїди, поліфенольні сполуки (листя берези повислої, брусниці звичайної, підбілу звичайного, малини звичайної; квітки волошки синьої, липи серцелистої, ромашки аптечної; траву череди трироздільної; плоди малини звичайної і журавлини болотяної), вітаміни (плоди шипшини, журавлини болотяної, чорниці звичайної, обліпихи крушиновидної; квітки календули лікарської; траву кропиви дводомної, листя подорожника великого) [62, 63, 64, 65, 66].

Згідно класифікації АТС, засоби що діють на респіраторну систему поділяються на:

- R01 Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа;
- R02 Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла;
- R03 Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів;
- R05 Засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань;
 - R06 Антигістамінні засоби для системного застосування;
 - R07 Інші засоби, що діють на респіраторну систему.

ЛЗ цих груп препаратів забезпечують протимікробну, відхаркувальну (муколітичну), відхаркувальну (рефлекторну), протизапальну, бронхорозширювальну, потогонні дії, що наведено у Додатку Б.

1.2.1 Хімічний склад та застосування в медицині пеларгонії очиткової *Pelargonium sidoides*

	
Рисунок 1.2.1 Цільна сировина коріння пеларгонії очиткової	Рисунок 1.2.2 Подрібнена, висушена сировина коріння пеларгонії очиткової

Пеларгонія очиткова *Pelargonium sidoides* - рослина родини геранієвих (*Geraniaceae*). Представники цієї родини цінні завдяки наявності поліфенольних сполук, таких як кумарини, флавоноїди та фенолокіслоти, які застосовуються для лікування гострих та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, вуха, горла, носа (бронхіт, синусит, ангіна, ринофарингіт, отит) [67, 68].

З коріння пеларгонії очиткової екстрагують гідроксильовані кумарини та метоксикумарини, О-глікозиди умкаліну, що дозволяє використовувати їх для лікування гострих та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, вуха, горла, носа (бронхіт, синусит, ангіна, ринофарингіт, отит) [69, 70]. Зокрема досліджено використання екстракту пеларгонії очиткової під час епідемії SARS-CoV2 в 2020-2021 роках [71].

Вивчено вплив екстрактних речовин стосовно грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) і грамнегативних (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) тест культур бактерій. За рахунок активації фагоцитарної активності макрофагів, експресії CD11b-адгезії молекул на поверхні нейтрофілів, синтезу інтерлейкінів, синтезу γ -

інтерферону і TNF- α кумарини екстракту пеларгонії очиткової володіють імуномодельюючою дією [72, 73, 74, 75, 76, 77]. Під час екстракції із коріння пеларгонії очиткової екстраговано флаваноїди, такі як флаванолі (катехін, афцелехін, галокатехін) та флавонолі (кверцетин, кемпферол). Дані комплекси БАР володіють протиалергічною, протизапальною, протівірусною та антиоксидантними діями [78, 79].

Флаваноїди екстракту пеларгонії гальмують здатність утворення медіаторів запалення - простагландинів та лейкотрієнів, а також беруть участь в активації базофільних, нейтрофільних, еозинофільних гранулоцитів, Т- і В-лімфоцитів, макрофагів [80, 81]. Кверцетин, кемпферол володіють протимікробною активністю, у тому числі щодо антибіотикорезистентних штамів [82]. Галова кислота та її метиловий ефір, що містяться в екстракті пеларгонії, мають антиоксидантну, протимікробну та виражену імуномодулюючу дію [83, 84].

Є дослідження, які демонструють, що препарати на основі пеларгонії очиткової підвищують активність імунного захисту у пацієнтів з ГРВІ та рекурентними інфекціями верхніх дихальних шляхів. При їх застосуванні спостерігається зростання кількості NK-клітин, які можуть безпосередньо розпізнавати вірусні патогени. Зокрема серед речовин, що містяться в екстракті пеларгонії очиткової можна виділити проантоціанідини, які є хорошими кандидатами для тривалого та нешкідливого лікування інфекційних захворювань [85, 86].

1.2.2 Материнка звичайна та її антиоксидантні властивості



Рисунок 1.2.3. Цільна сировина
материнки трави



Рисунок 1.2.4. Подрібнена, висушена
сировина трави материнки

Материнка звичайна *Origanum vulgare* – багаторічна трав'яниста рослина, напівчагарник з характерним запахом, ареал поширення якої Євразія та Північна Африка. Фармакологічна дія препаратів материнки обумовлена наявністю ефірної олії та фенольних сполук. Основними типами фенольних сполук, що виявлені у траві материнки є флавоноїди, їх глікозиди (кварцетин, 3-О-рутинозид (рутин), апігенін, лютеолін, тощо) та фенольні кислоти (розмаринова і кавовова кислоти), що володіють антиоксидантними властивостями [87 [88, 89, 90, 91, 92].

Вміст та розподіл флавоноїдів та фенольних кислот у траві материнки може змінюватися залежно від сорту рослини, географічних та екологічних факторів [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100].

Флавори і флаваноли [101], що екстрагуються із трави материнки, володіють нейропротекторними, протизапальними, антиоксидантними, протиастматичними, противиразковими, антидіабетичними властивостями, а також беруть участь у зниженні ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ці сполуки можна екстрагувати з використанням різних

полярних розчинників, таких як вода, метанол та етанол [102, 103, 104]. Деякі дослідження підкреслюють, що відвари трави материнки володіють більш високим загальним вмістом фенолів і виявляють більшу антиоксидантну активність [105], ніж настої, що вказує на те, що для екстракції цих сполук необхідний тривалий час термічної обробки [106, 107, 108]. Як компоненти лікарських засобів використовують екстракт і ефірну олію, отримані з материнки звичайної [109, 110, 111].

В траві материнки звичайної міститься до 1,2 % ефірної олії, до складу якої входять: тимол, цимол, карвакрол, які володіють, відхаркувальною, протизапальною, знеболювальною діями. Завдяки наявності перелічених вище БАР, сировину материнку звичайної вводять до складу зборів грудного і потогінного, які вживають при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, застуді [112, 113, 114, 115, 116].

1.2.3 Хімічний склад плюща звичайного та практика його використання в медицині

	
Рисунок 1.2.5. Цільна сировина листя плюща звичайного	Рисунок 1.2.6. Висушена сировина листя плюща звичайного

Плющ звичайний, або плющ кучерявий *Hedera helix* - вічнозелена дерев'яниста ліана родини аралієвих (*Araliaceae*). Основними БАР, завдяки яким плющ використовують у фармації є тритерпенові сапоніни (вміст у листі рослини 0,82–10%), серед яких α -гедерин, гедерасапоніни В і С (пентаозиди олеанолової кислоти), гедерозиди А₁, А₂, А₃, В, С, D₁, D₂, Е₁, Е₂, Е₃, F, G, Н₁, Н₂ та І [117]. В листі плюща містяться дубильні речовини, стероїди, кумарин скополін, кавова, хлорогенова, мурин смоли, йод (у складі органічних сполук), каротин, вітаміни В, С та Е, вуглеводи (фруктоза, сахароза, рафіноза, стахіоза, глюкоза, галактоза), еметин, антоціани (3-глюкозид ціанідину) та флавоноїди (рутин, 3-рамнозилглюкозид кемпферолу) [118, 119]. Ефірна олія плюща містить гермакрен, β -елемен, елісен (γ -елемен). Також в інших морфологічних частинах рослини виявлено поліацетиленові сполуки фалькаринол і дидегідрофалькаринол [120, 121, 122, 123].

Лікарські форми на основі екстракту з листя плюща використовують для покращення відходження секреції бронхіальних залоз, надають муколітичну, відхаркувальну і помірну бронхолітичну дію, обумовлену

глікозидними сапонінами групи тритерпенових глікозидів, що входять до його складу. Тому їх використовують для лікування гострих та хронічних інфекційно-запальних захворювань органів дихання, що супроводжуються утворенням густого та в'язкого бронхіального секрету та/або порушенням його відхаркування – гострий та хронічний (у тому числі обструктивний) бронхіт, трахеобронхіт, бронхіальна астма. [124, 125, 126, 127, 128, 129, 130]

Дослідження екстрактів листя плюща показали здатність затримувати ріст тест-культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* та *Candida Albicans*. Також досліджено, що 30 %-вий етанольно-водний екстракт листя плюща із вмістом гедерасапону В, володіє протівірусною дією, шляхом пригнічення вірусної експресії білка VP2 [131, 132, 133, 134].

Варто пам'ятати, що сапонін гедерин є високо токсичним і може викликати місцево-подразнювальну дію, дерматит, алергічні реакції. Також при передозуванні алкалоїдом еметином при прийомі внутрішньо можливі не бажані реакції організму, а саме нудота та блювання [135, 136, 137]

1.3. Сиропи, як рідка лікарська форма із використанням рослинних екстрактів

Згідно з аналізу фармацевтичних ринків України та деяких країн ЄС, сиропи є найпоширенішою лікарською формою із вмістом рослинних екстрактів для лікування захворювань дихальних шляхів (див. Розділ 4). Як основу найчастіше використовують цукровий та фруктово-ягідні сиропи (Амброксол, Пектолван, Проспан, Пертусин), також використовують інвертні сиропи, що отримують з цукрового сиропу, шляхом інвертування сахарози. Для виготовлення цукрових сиропів, зазвичай, використовують цукор - рафінад, із вмістом сахарози не менше 99,9%. Важливим є відсутність в ньому ультрамарину, який є причиною псування сиропів через вміст сірководню. В деяких випадках до сиропів додають етиловий спирт [138, 139].

Приготування сиропів включає наступні стадії: завантаження регламентованої кількості води (при необхідності нагрівають); завантаження регламентованої кількості цукру; витримка при регламентованій температурі упродовж регламентованого часу; фільтрація сиропу; змішування із АФІ та ДР [140].

Для виготовлення сиропів використовують допоміжні речовини, що поділяються на розчинники, загусники, коригенти смаку, запаху, кольору, рН середовища, консерванти (Табл 1.3) [141].

Таблиця 1.3

Допоміжні речовини для виготовлення сиропів

Шляхи застосування допоміжних речовин	Допоміжні речовини
Розчинники	Вода очищена, спирт етиловий, пропіленгліколь [142]
Загусники	Крохмаль, агар-агар [143]
Коригенти смаку	Моносахариди (глюкоза, фруктоза, галактоза), дисахариди (мальтоза, меляса), поліюли (сорбіт, ксиліт, маніт), мед [144, 145]

Шляхи застосування допоміжних речовин	Допоміжні речовини
Коригенти запаху	Натуральні (водно-спиртові витяжки, дистиляти з рослинної сировини, олії (лимонна, апельсинова, апельсинова, евкаліптова, м'яти перцевої або гвоздична тощо) та ідентичні натуральному [146]
Коригенти кольору	Татразин, жовтий хіноліновий, жовтий «сонячний захід», амарант, понсо 4R, еритрозин, тощо [147]
Коригенти рН середовища	Кислота хлористоводневу, кислота лимонна, натрій гідроксид, натрій гідрокарбонат, динатрію едетат тощо [148]
Консерванти	Ніпагін, ніпазол, пропіленгліколь, кислота бензойна, натрію бензоат, пропілгідроксибензоат, метилгідроксибензоат, кислота оцтова, натрія мета бісульфат, кислота сорбінова тощо [149, 150, 151]

Використання різних комбінацій представлених допоміжних речовин дозволяє одержати сироп з приємними органолептичними характеристиками.

1.4 Технологія одержання таблеток

Таблетки – це тверда лікарська форма, яка містить одну або більше доз, одержані пресуванням певного об'єму часток та призначена для вживання всередину. Вони поділяються на покриті оболонкою [152], без оболонки [153], шипучі [154], розчинні [155], дисперговані [156], кишково-розчинні [157] та з модифікованим вивільненням для розсмоктування.

В технології отримання таблеток виокристовують наступні стадії: змішування АФІ із індиферентними наповнювачами; зволоження водою або розчинення і диспергування в органічному розчиннику; формування таблеток втиранням одержаної маси в пластину – матрицю; виштовхування їх пуансоном і висушування в сушильних шафах або на повітрі

Формування таблеток в пластину, використовують для одержання пористих таблеток, які не розпадаються при температурі тіла, без

використання водорозчинних зв'язуючих агентів, після чого зазвичай використовують стадії виштовхування таблеток із матриці, зволоження і висушування.

Пресування порошкоподібних компонентів під дією тиску поділяється на пряме пресування та пресування з попередньою грануляцією. Пряме пресування використовують для таблеток із АФІ чутливим до дії температури або вологи. Пресування з попереднім гранулюванням використовують для усіх порошкоподібних речовин, оскільки його перевагою є можливість поєднання компонентів із різними властивостями, які не піддаються прямому пресуванню, а також виготовлення ЛЗ із контрольованим вивільненням діючих речовин [158, 159].

Метод грануляції – це одержання таблеток, при якому порошкову масу перетворюють в гранули – зерна більш-менш однакової форми і розмірів. Грануляція поділяється на вологу [160, 161], суху [162] і структурну [163].

Важливим в технології таблетування є вибір оптимальних ДР і їх співвідношення в складі таблеток. ДР дозволяють скоригувати властивості системи, надати необхідних показників якості таблеток, швидкість вивільнення, повнота всмоктування АФІ, стабільність, тощо (таблиця 1.4.1.) [164].

Таблиця 1.4.1

Допоможні речовини для виготовлення таблеток-ядер

Функціональне призначення ДР	ДР
Наповнювачі	Лактоза, метилцелюлоза, КМЦ, ГПМЦ, гідроксиетилцелюлоза [165]
Супердезінтегрантів	Натрію КМЦ, натрій гліколят крохмалю, кросповідон і його похідні: Kollidon, Polyplasdon [166]
Антифрикційні речовини	Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, аеросил, каолін, бентоніт, кальцій і магній стеарат, стеаринова кислота [167]
Склеюючі або зв'язуючі речовини	ПВП, МКЦ розчини трагаканту, пектинів, стеаринової кислоти, оксиетилцелюлоза, ГПМЦ, ПВП, манніт,

Функціональне призначення ДР	ДР
	Kollidon 30, МЦ, КМЦ, сиропи лактулози [168]
Коригенти властивостей	органолептичних Фенхон, ізоборнеол або борнеол, аналоги гесперидину, комплекси сахарину і анетолу [169]
Пролонгатори	Колаген, метопролол сукцинат [170]
Вологорегулятори	Neusilin UFL 2, Neusilin US2, Neusilin US1, Neusilsn S2, Fujicalin, F-melt C, F-melt M, GalenIQ 810, GalenIQ 801, GalenIQ 800 [171, 172, 173, 174, 175]
Стабілізатори	Полівінілпіралідон, різноманітні згущувачі, зволожувач, антиоксиданти тощо [176, 177]
pH – регулятори	Лимонна кислота, натрій гідроксид, натрій гідрокарбонат, динатрію едетат тощо [178]

Для підвищення фармакологічної ефективності препаратів, захисту від впливу світла та вологи, маскування неприємного смаку і запаху, покращання зовнішнього вигляду лікарської форми або забезпечення вибіркового розпадання в певних відділах ШКТ на таблетки наносять покриття. Покриття для таблеток поділяються на дражувальні, плівкові та пресовані. У сучасній фармацевтичній промисловості використовують готові системи у вигляді порошку для нанесення покриття (Таблиця 1.4.2.) [179].

Таблиця 1.4.2

Допоміжні речовини для створення плівкового покриття таблеток

Функціональне призначення плівкового покриття	Компоненти плівкового покриття
Забарвлене полімерне покриття	Цукрова оболонка + пігмент+барвник (Татразин, жовтий хіноліновий, жовтий «сонячний захід», амарант, понсо 4R, еритрозин, тощо)+пластифікатор (твін 80, пропіленгліколь, дибутилфталат, вазелінове масло тощо) [180]
Захисна полімерна плівка	ГПМЦ, МЦ, ОПЦ, ПВП, ПВС, різні полімери акрилової та поліметакрилової кислот [181, 182]
Шлунковорозчинне покриття	Диетиламіноцелюлозу, бензиламіноцелюлозу [183]
Водорозчинне покриття	ПВП, МЦ, натрію КМЦ, ГПМЦ, макроголи та ін [184]

Для розчинних у певному відділі ШКТ або кишковорозчинне плівкове покриття	Сополімерами акрилової та метакрилової кислот [185]
---	---

Правильний підбір покриття підвищує стабільності таблеток упродовж визначеного терміну зберігання.

Проаналізовано літературні дані, щодо традиційних та сучасних методів отримання рослинних екстрактів. Виявлено їх переваги та недоліки. Особливу увагу приділено динамічній екстракції, як перспективній сучасній технології одержання рослинних екстрактів - компонентів потенційних лікарських засобів.

Узагальнено літературні дані, щодо традиційних та сучасних методів екстракції рослинної сировини, її використання при лікуванні захворювань дихальних шляхів, обрано рослини для вивчення переваг динамічної екстракції. Опрацьовано літературні джерела стосовно фітохімічного складу та застосування в народній та офіциналній медицині сировини пеларгонії очиткової, материнки звичайної та плюща звичайного. Опрацьовано дані, щодо існуючих технологій, функціональним призначенням допоміжних речовин при виготовленні сиропів та таблеток із рослинними компонентами, як АФІ.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Короткі відомості про прилади, методи і сировину

Екстракцію проводили в лабораторному мацераторі М11(рисунок 2.1.1.) із об'ємом на 10 л із нержавіючої сталі.



Рисунок 2.1.1. Фото лабораторного мацератора

Для дослідження переваг динамічної екстракції використовували саморобну конструкцію із двох лабораторних мацераторів М12 та М13 з'єднаних за допомогою насоса, задля забезпечення постійної циркуляції екстрагенту крізь шар сировини (рисунок 2.1.2.).

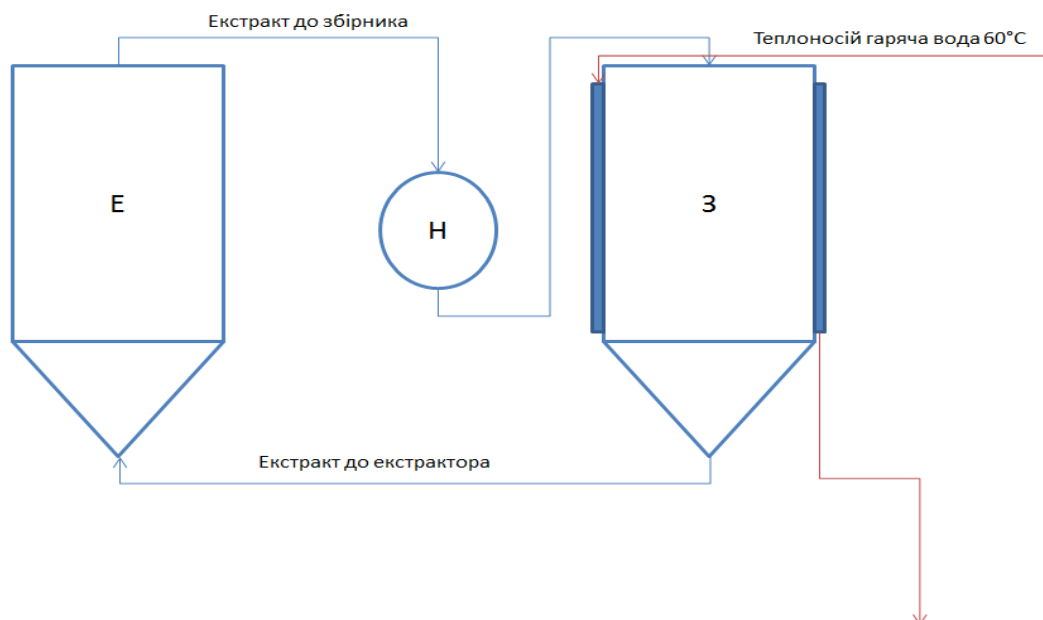


Рисунок 2.1.2. Схема лабораторної установки для динамічної екстракції

Масштабування, відпрацьованої на лабораторному обладнанні, технології відбувалося на потужностях АТ «Галичфарм» із використанням пневматичного прес-екстрактора виробництва компанії Sraml d.o.o (Словенія), об'ємом 450 л (рисунок 1.1.1. та рисунок 2.1.3.).

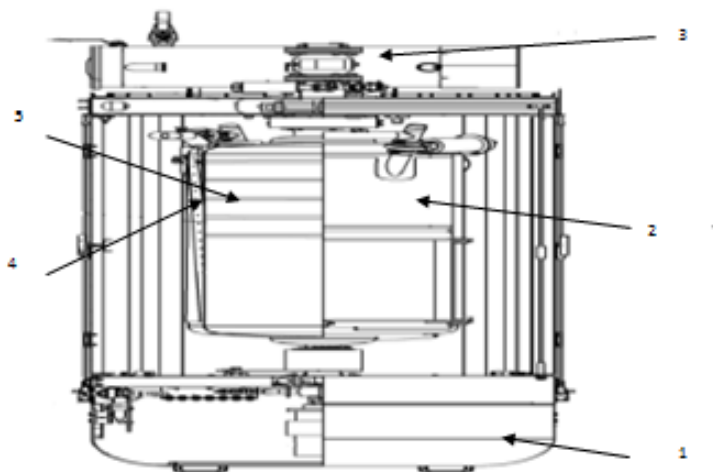


Рисунок 2.1.3. Схема обладнання пневматичного прес-екстрактора
1) Корпус з електродвигном, для обертання ротору барабану; 2) Кришка апарату; 3) Патрубок вивантаження екстракту; 4) Пневматична мембрана; 5) Сітка крізь яку витісняється екстракт

Упарювання для отримання густих напівпродуктів проводили на лабораторному роторному випарювачі LABOROTA 4001. З метою зниження температури кипіння використовували насос глибокого вакууму VT6 для одержання глибокого вакууму $-0,8-0,9$ кгс/см². Сушіння для отримання сухих екстрактів використовували контактні сушарки (вакуум-сушильна шафа та вальцово -стрічкова сушарка) та конвективні сушарки (багатострічкова сушарка та розпилююча сушарка).

Дослідження проводилось з використанням трави материнки звичайної, коріння пеларгонії очиткової та листя плюща звичайного, та отриманих із них напівпродуктах, що використовувались для виготовлення потенційних лікарських форм у вигляді сиропу та таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

Пеларгонії очиткової коріння – порошкоподібна сировина коричнювато-червоного кольору з розміром частинок до 10 мм. Для дисертаційних

досліджень використовували коріння пеларгонії очиткової постачальника Healthy Harvesters, серії 041019, 170520, 180520.

Материнки звичайної трава – висушенні виділені від стебел листки світлозеленого кольору та квітки. Для дисертаційних досліджень використовували траву материнки виробництва ТОВ «СУМИФІТОФАРМАЦІЯ», серії 200621, 200620, 231622.

Плюща звичайного листя – висушенні цільні частинки листків від світлозеленого, жовтуватого до коричневого кольору. Для дисертаційних досліджень використовували листя плюща виробництва «Фітомаркет «Хлорофітум»», серії 080821, 080822, 080823.

Лабораторна розробка сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», а також таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» проводилась в Дослідних центрах АТ «Галичфарм» та АТ «Київмедпрепарат». Використано лабораторний реактор із нержавіючої сталі із об'ємом 10 л, автоматичну дозуючу машини розливу, гранулятор та дражкотел для таблеток відповідно.

При розробці складу та технології сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», а також таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», використовували ДР, які ми умовно поділили на групи в залежності від їх призначення. Використані в роботі допоміжні речовини і реактиви відповідають вимогам ДФУ та дозволені до медичного використання. Допоміжні речовини та їх функціональне призначення наведені у табл. 2.1. та табл. 2.2.

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу і технології сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	
Назва допоміжної Речовини	Функціональне призначення
Спирт етиловий 96,5%	Екстрагент, розчинник
Цукор	Підсолоджувач
Сорбітол	Підсолоджувач

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу і технології сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	
Назва допоміжної Речовини	Функціональне призначення
Мальтит	Підсолоджувач
Ніпагін	Консервант
Калію сорбат	Консервант
Кислота сорбінова	Консервант
Кислота лимонна	Коригувач рН
Натрію гідрокарбонат	Коригувач рН
Калію бромід	Коригувач рН

Таблиця 2.2.

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу і технології таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»	
Назва допоміжної Речовини	Функціональне призначення
Аеросил (кремнію діоксид високодисперсний)	Антифрикційна речовина
Гранулак 70	Розріджувач
Крохмаль картопляний	Зв'язувальна речовина, розпушувач
Лактоза моногідрат	Розріджувач, наповнювач
МКЦ 12	Поліфункціональна речовина
МКЦ 101	Поліфункціональна речовина
Натрію кроскармелоза	Розпушувач
Порошкова целюлоза Vitosel	Поліфункціональна речовина
Сорбіт	Наповнювач
Фарматоза 11	Наповнювач

2.2. Короткі відомості про отримання екстрактів із ЛРС материнки звичайної, пеларгонії очиткової та плюща звичайного та методи їх вивчення

На початковому етапі проводили визначення технологічних параметрів сировини материнки звичайної, пеларгонії очиткової та плюща звичайного, а саме вологість, насипну густину до та після усадки, насипний об'єм до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання при використанні екстрагенту води. Після визначення технологічних параметрів сировини проводили приготування водно-спиртового екстрагенту різної концентрації (від 0% до 96%) відповідно до плану досліджень.

Екстракцію проводили двома методами: класичною мацерацією та сучасним методом динамічної екстракції, що забезпечує постійний рух екстрагенту крізь шар сировини. Лабораторні напрацювання проводились на саморобній установці (рисунок 2.1.2) із двох мацераторів з подальшим витісненням екстракту за допомогою ручного пресу.

Ефективність та оптимальні параметри визначали шляхом відбору проб із двох установок у конкретний час екстракції для контролю кількісного вмісту суми БАР.

Економічну доцільність використання динамічного методу екстракції доводили аналізом економії часу, затраченої сировини та кількості одержаного продукту. Після чого масштабували дану технологію на промисловий пневматичний прес-екстрактор (рисунок 2.1.3) у відношенні 1:4,5.

Для визначення оптимального співвідношення екстрактів у лікарській формі досліджували антиоксиданти (DPPH, FRAP, ABTS) та антимікробні властивості екстрактів.

Для вивчення антимікробної активності досліджувальних зразків на першому етапі проводили приготування робочої суспензії клітин тест-культури. Для цього використовували 8 стерильних пробірок. В першу пробірку вносили 2 мл добової тест-культури та 2 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду, після чого проводили 4 послідовні 10-кратні розведення. Потім додавали 5 мл суспензії з 5-го розведення в пробірку, що містить 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Для проведення контролю кількості мікробних клітин у робочій суспензії тест-культури 1 мл робочої суспензії розводили у 100 разів у розчині натрію хлориду і вносили по 0,2 мл на 2 чашки Петрі з живильним середовищем та інкубували при температурі $(33\pm 1)^{\circ}\text{C}$ протягом 18-24 год. Підрахунок числа КУО мікрорагнізмів здійснювали за формулою:

$$\sum k \cdot x/n, \text{ де}$$

$\sum k$ – кількість колоній на чашках;

n – кількість чашок, які використовуються при контролі (2);

x – показник розведення (для бактерій – 100).

На другому етапі проводили приготування робочого розчину, для цього 5 мл досліджуваного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину водою для ін'єкцій до мітки (основний розчин з концентрацією 100 мкг/мл). Під час самого випробування готували 3 ряди пробірок по 4 в кожному, а також 3 пробірки для контролю росту тест-культури та стерильності випробовуваного живильного середовища. В кожному з пробірок внесли по 2 мл середовища. У перші пробірки кожного ряду вносили по 2 мл основного розчину і робили послідовні 2-кратні розведення до концентрації 6,25 мкг/мл. Із останніх пробірок кожного ряду видаляли по 2 мл суміші. В усі пробірки кожного ряду, а також у пробірку для контролю росту тест-культури вносили по 0,2 мл робочої суспензії тест-культури. Посіви інкубували при $(33\pm 1)^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год. Після закінчення періоду

інкубації візуально оцінювали наявність або відсутність росту тест-штаму в пробірках з препаратом у порівнянні з контролями та пересіювали мікробіологічною петлею з кожної пробірки на тверді живильні середовища.

Для визначення антиоксидантної активності методом DPPH до 0,2 мл досліджуваного розчину додавали 1,8 мл розчину 2,2-дифенілпікрилгідразилу в етанолі з концентрацією 4,0 мг/100 мл. Після перемішування пробу витримували протягом 30 хвилин в темному місці. Для контролю змішували 0,2 мл етилового спирту та 1,8 мл робочого розчину DPPH в етанолі. Вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі при довжині хвилі 517 нм. Далі проводили дослідження методом FRAP. Для цього в пробірках змішували 1500 мкл розчину FRAP, 150 мкл води та 50 мкл досліджуваного екстракту. Після перемішування зразки витримували протягом 4 хвилин. Для контролю змішували 50 мкл 70 % етилового спирту та 1650 мкл розчину FRAP. Вимірювали коефіцієнт абсорбції на спектрофотометрі при довжині хвилі 593 нм. Дослід проводили в трьох повторах. Антиоксидантну активність визначали за 145 калібрувальною кривою за стандартною кривою заліту (II) сульфату. Останнім етапом даних досліджень було встановлення антиоксидантної активності методом ABTS. Для цього розчин ABTS розбавляли водою очищеною для досягнення поглинання $0,700 \pm 0,020$ при 734 нм. Аскорбінова кислота та тролокс використовувались як стандарти. Кількісні результати вмісту антиоксидантів для екстракту були виражені як міліграми, еквівалентні аскорбіновій кислоті або тролоксу.

2.3. Короткі відомості про розробку лікарських форм на основі екстрактів із ЛРС материнки звичайної, коріння пеларгонії очиткової та плюща звичайного

Після визначення оптимальної пропорції екстрактів трави материнки звичайної, коріння пеларгонії очиткової та листя плюща звичайного вводили їх як компоненти АФІ для лікарських форм таблеток і сиропу із робочою

назвою «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Вимоги до технології та лікарських форм «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»:

- технологічний процес виготовлення рослинних екстрактів, проміжних продуктів, сиропу та таблеток повинен бути високо продуктивним та забезпечувати стабільність;
- сироп повинен відповідати загальним вимогам ДФУ/ЄФ до рідких лікарських форм;
- таблетки повинні відповідати загальним вимогам ДФУ/ЄФ до таблеток;
- одна таблетка повинна мати той самий вміст БАР, що і разова доза «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»;
- первинна упаковка для сиропу повинна бути із світлозахисного скла третього класу гідролітичної стійкості і гарантувати термін придатності мінімум 1 рік;
- первинна упаковка для таблеток повинна захищати від світла і вологи, а також гарантувати термін придатності таблеток мінімум 1 рік.

Сироп готували із фармакопейного розрахунку, що складається із 64 масових частин цукру і 36 об'ємних (масових) частин, отриману суміш нагрівали до 60-70 °С. Тривалість процесів складала для нагрівання - 35-40 хв, кип'ятіння - 20-25 хв, готовність сиропу визначали по відсутності піноутворення. Готовий сироп фільтрували в гарячому стані. Отриманий продукт це прозора безбарвна або світло жовтого кольору густовата рідина, солодка на смак, без запаху, нейтральної реакції, густина якої 1,308-1,315, показник заломлення 1,451-1,454.

Технологія отримання таблеток полягає у змішуванні густого екстракту материнки, сухого екстракту плюща, сухого екстракту пеларгонії та інших допоміжних речовин з наступним зволоженням водою очищеною в змішувачі. Сушіння грануляту проводили у цьому ж змішувачі при температурі барабану 300 °С та тиску 100 мБар. Сушили приблизно однієї годни. При вологій грануляції проводили просів та змішували сухі компоненти, які в

подальшому зволожували та сушили з використанням псевдо-зрідженої сушки або поличкової сушарки. Отриманий після сушіння гранулят калібрували крізь сито, змішували з опудрючими компонентами та таблетували з використанням роторного таблетпресу. Таблетки-ядра покривали покриттям.

2.4. Методи оцінки фармако-технологічних характеристик ЛРС, екстрактів, таблеток та сиропів

Для оцінки фармако-технологічних характеристик ЛРС провели наступні випробування у відповідності до фармакопейних статей:

- ситовий аналіз (ДФУ, доповнення 2, п. 2.9.38)
- дослідження насипної густини (ДФУ, доповнення 3, п. 2.9.34.)
- визначення швидкості течії через насадку (ДФУ, доповнення 3, п. 2.9.36)
- вологовміст (ДФУ, доповнення 1, п. 2.2.32)
- коефіцієнт набухання (ДФУ, доповнення 1, п. 2.8.4)
- коефіцієнт поглинання (ДФУ, доповнення 1, п. 2.8.4).

Для визначення насипного об'єму до усадки (V_0), у сухий циліндр помістили 20 г відповідного зразка. Закріпили циліндр на підставці й фіксували об'єм, що займає сировина. Для зразків визначити насипну густину (ρ_0) до усадки за формулою

$$\rho_0 = \frac{m}{V_0},$$

де m - це маса зразку (у нашому випадку 100 г)

V_0 – об'єм до усадки, мл

Після цього провести струшування циліндру 2500 разів та фіксувати об'єм, що займає сировина після проведення струшувань (насипний об'єм після усадки), та визначити насипну густину після усадки (ρ_{Π}) за формулою:

$$\rho_{\Pi} = \frac{m}{V_{\Pi}},$$

де m - це маса зразку (у нашому випадку 100 г)

V_{Π} – об'єм після усадки, мл

Для визначення коефіцієнта поглинання 1 г кожного із зразків помістили у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл (висота – 125 ± 5 мм, ціна позначки – 5 мл), оснащений притертою пробкою. До зразків додали по 25 мл розчину етанолу концентрації 40% і закривали циліндр пробкою. Залишити для настоювання протягом 16 годин. По закінченню настоювання зливали екстрагент і вимірювали об'єм злитого екстракту.

На наступному етапі визначити оптимальне співвідношення сировина:екстрагент. Для цього визначити об'єм, який займає 0,5 кг суміші ЛРС, за формулою $V_{0,5} = M / \rho_{\Pi}$, а загальний об'єм екстрагенту для екстрагування визначали за формулою $V_{\text{е.}} = V_{0,5} * K_{\text{наб.}} + V_{\text{екстр. дз.}}$, де:

M - маса завантаженої сировини, г

ρ_{Π} - насипна густина суміші ЛРС після усадки, г/мл .

$V_{0,5}$. – об'єм що займає 0,5 кг, мл;

$V_{\text{е.}}$. – об'єм екстрагенту необхідний для заповнення перколятора, мл;

M – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$K_{\text{наб.}}$. – коефіцієнт набухання;

$V_{\text{екстр. дз.}}$ - об'єм екстрагенту над сировиною (дзеркало екстрагенту) - 5 мл.

По 0,5 кг кожної суміші помістили в 10 л лабораторний мацератор. Заповнили мацератор екстрагентом відбувалось до утворення над сировиною так званого «дзеркала», тобто висота шару його над сировиною становила 5 см. Процес екстрагування ЛРС відбувався при температурі $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Для дослідження отриманих екстрактів проводили випробування:

- вміст сухого залишку(ДФУ, доповнення 1, п 2.8.16)
- втрата в масі при висушуванні
- кількісний вміст танінів
- кількісний вміст гедерозиду
- кількісний вміст тимолу і карвакролу

Для дослідження сиропу проводили випробування :

- Смак
- кількісний вміст танінів
- кількісний вміст гедерезиду
- кількісний вміст тимолу і карвакролу
- Дослідження стабільності препарату в процесі зберігання

Для дослідження таблеток проводили випробування:

- Вологовміст
- Кут природного укусу
- Визначення вологопоглинання.
- Спресовуваність
- Опис таблеток
- Стійкість до роздавлення. ДФУ, п. 2.9.8.
- Однорідність маси. 2.9.5. ДФУ, доповнення 1.
- Стираність таблеток.(ДФУ, доповнення 2, п. 2.9.7.).
- Розпадання (ДФУ, доповнення 2 п. 2.9.1.)

2.5 Планування експерименту та обробка результатів

В дисертаційних дослідженнях для визначення оптимального якісного складу потенційних лікарських форм використали математичне планування експериментів з використанням дисперсійного та регресійного аналізів. Із вирахованими комбінаціями реалізували досліди і проаналізовано на відгуки специфікації. Взаємозв'язок між факторами встановлювали методом регресійного аналізу. Матрицю планування експерименту будували методами симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план другого порядку з використанням програми Design-Expert® Software (версія 13.0)

Статистична оцінка всіх результатів представлені як середнє значення $\pm \Delta$ та проаналізовані програмою STATISTICA 6,0 з одностороннім дисперсійним аналізом.

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ДИНАМІЧНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ КОРЕНІВ ПЕЛАРГОНІЇ ОЧИТКОВОЇ, ТРАВИ МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ, ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО

3.1 Визначення технологічних параметрів коренів пеларгонії очиткової, трави материнки, листя плюща їх екстракція традиційним методом мацерації

Під час визначення режиму екстрагування для одержання найвищого вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів слід визначити технологічні властивості лікарської рослинної сировини, а саме: вологість, насипну густину до та після усадки, насипний об'єм до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання. Усі дослідження проводили у 3 повторах та фіксували середнє значення.

Рослинну сировину подрібнювали за допомогою лабораторної кулачкової дробарки із набором сит з розміром отворів 3 мм та 7 мм. Після цього проводили аналіз вмісту води (ДФУ 2.2.32) та ситовий аналіз фракційного складу. Для проведення ситового аналізу подрібненої сировини використовували калібровані сита із отворами 1,05 мм, 5 мм та 10 мм. Результати дослідження наведено у Таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Фракційний склад сировини		
Лікарська рослинна сировина	Фракційний склад подрібненої ЛРС, мм	Вологість, %
Корінь пеларгонії очиткової	Менше 1 мм -46%±1,0 1-5 мм- 54%±1,0 5-10 мм – фракція відсутня	8,0±1,0
Листя плюща звичайного	Менше 1 мм -16%±1,0 1-5 мм-35%±1,0 5-10 мм – 49%±1,0	8,5±1,25
Трава материнки звичайного	Менше 1мм – 4%±1,0 1-5 – 16%±1,0 5-10 мм -80%±1,0	10,5±1,5

Ситовий аналіз сировини кореню пеларгонії очиткової показав відсутність фракції 5-10 мм. Також помічено, що трава материнки містить

найвищий відсоток вологи серед всіх зразків ЛРС. Нескладнішою сировиною для проведення розмолу було листя плюща звичайного, що пов'язано із морфологічними властивостями даної сировини.

Для приготування дослідних зразків використовували сировину із фракційним складом відповідно до таблиці 3.1.1. яку змішували у співвідношеннях наведених у таблиці 3.1.2

Таблиця 3.1.2

Відсотковий вміст ЛРС у досліджуваних зразках

Лікарська рослинна сировина	Відношення ЛРС в Сумішші, %						
	Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларгонія	Плющ	Материнка
Корінь пеларгонії очиткової	33,33	60	20	20	100	0	0
Листя плюща звичайного	33,33	20	60	20	0	100	0
Трава материнки звичайного	33,33	20	20	60	0	0	100

Для кожного зразка визначали основні параметри технологічних характеристик насипну густина та насипний об'єм (ДФУ 2.9.15) до та після усадки. Результати досліджень наведено у Таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Технологічні показники досліджуваних зразків

№ п/п	Технологічний показник	Досліджуваний зразок						
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларгонія	Плющ	Материнка
1.	Насипний об'єм до усадки, мл V_0	88±2	82±2	96±2	85±2	77±2	118±2	89±2
2.	Насипний об'єм після усадки, мл V_n	80±2	73±2	86±2	82±2	62±2	92±2	80±2
3.	Насипна густина до	1,14 ±0,02	1,22 ±0,02	1,04 ±0,02	1,18 ±0,02	1,30 ±0,02	0,85 ±0,02	1,12 ±0,02

№ п/ п	Технологічний показник	Досліджуваний зразок						
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларг онія	Плющ	Матер инка
	усадки, г/мл ρ_0							
4.	Насипна густина після усадки, г/мл ρ_n	1,25 $\pm 0,02$	1,37 $\pm 0,02$	1,16 $\pm 0,02$	1,22 $\pm 0,02$	1,61 $\pm 0,02$	1,09 $\pm 0,02$	1,25 $\pm 0,02$

Визначення коефіцієнта набухання проводили згідно до вимог ДФУ 2.8.4. Показник набухання. Коефіцієнт поглинання визначали як співвідношення об'єму отриманої витяжки до об'єму залитого екстрагенту (Таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Коефіцієнти набухання та поглинання досліджувальних зразків								
№ п/ п	Технологічний показник	Досліджуваний зразок						
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларг гонія	Плющ	Матер инка
1.	Коефіцієнт набухання	4,0	4,2	4,0	4,1	4,5	3,9	4,1
2.	Коефіцієнт поглинання	1,89	1,78	2,0	1,82	1,52	2,13	2,09

На наступному етапі розробки технології екстрактів з досліджуваної рослинної сировини визначали оптимальне співвідношення сировина:екстрагент. Методику визначення наведено у розділі 2. Для кожної суміші визначили, який об'єм займає 0,5 кг суміші ЛРС та необхідний об'єм екстрагенту (Таблиця 3.1.5).

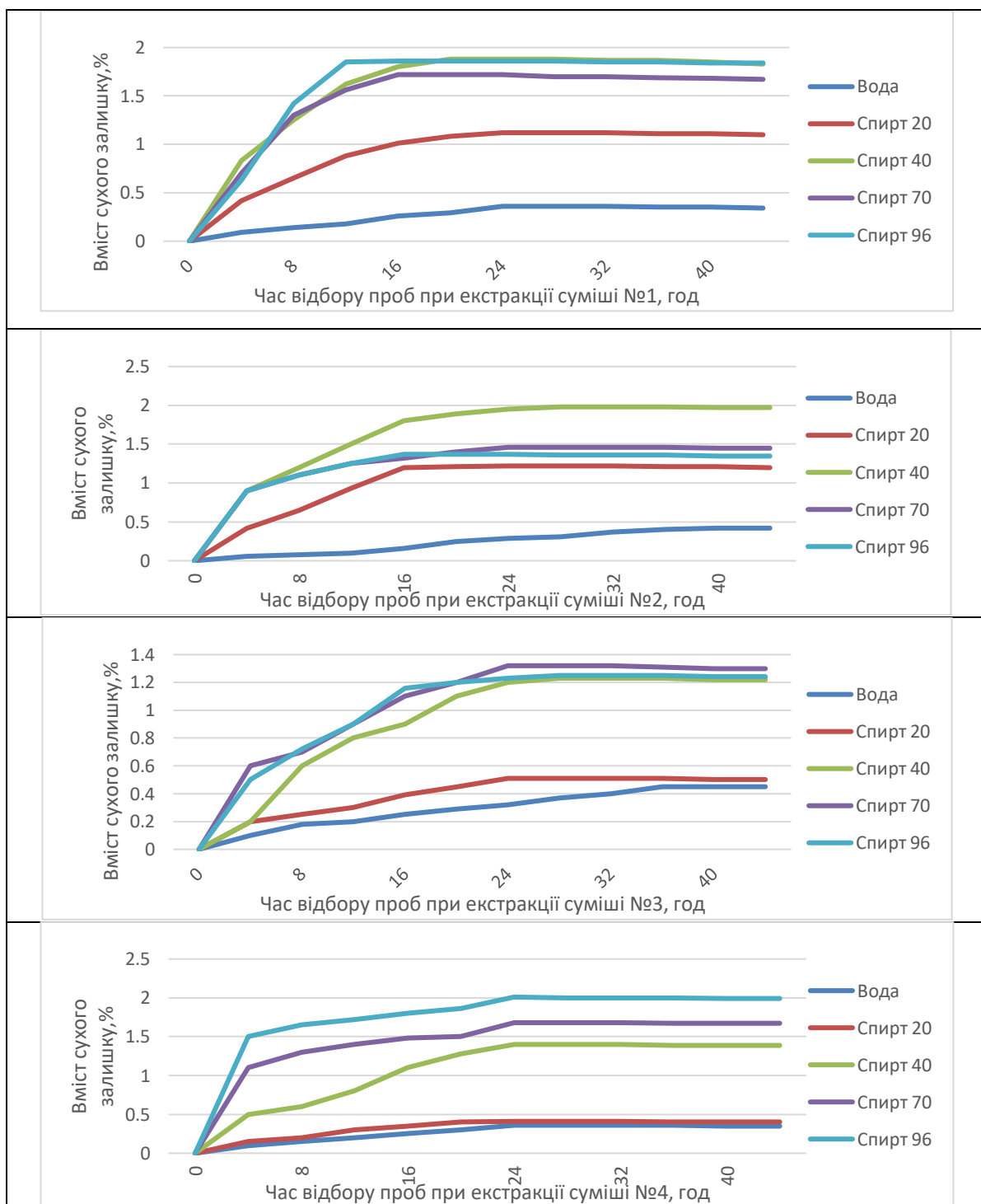
Таблиця 3.1.5

Технологічні параметри для екстракції досліджуваних зразків

№ п/ п	Технологічні параметри	Досліджуваний зразок						
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларгонія	Плющ	Материнка
1.	Об'єм який займає 0,5 кг суміші ЛРС, мл $V_{0,5} = M / \rho_{\text{п}}$	0,365 $\pm 0,05$	0,340 $\pm 0,05$	0,410 $\pm 0,05$	0,345 $\pm 0,05$	0,296 $\pm 0,05$	0,459 $\pm 0,05$	0,400 $\pm 0,05$
2.	Необхідний об'єм екстрагенту із врахуванням «дзеркала», мл $V_{\text{е.}} =$ $V_{0,5} \times K_{\text{наб}} + \text{об'єм}$ «дзеркала»	6,898 $\pm 0,05$	6,052 $\pm 0,05$	8,2 $\pm 0,05$	6,279 $\pm 0,05$	4,4992 $\pm 0,05$	9,7767 $\pm 0,05$	8,36 $\pm 0,05$
3	Оптимальне співвідношення сировина екстрагент	1:2,6	1:2,4	1:3,3	1:2,5	1:1,8	1:3,91	1:3,35

Наступним етапом нашої роботи було визначення оптимальному вмісту етилового спирту у екстрагенті для одержання максимального виходу комплексу біологічно активних сполук. Проби екстрагували традиційним методом мацерації упродовж 48 годин та визначали кількісний вміст сухого залишку (ДФУ 2.8.16) та відповідних маркерних речовин тимолу і карвакролу, танінів, гедерозидів в одержаних екстрактах з використання абсорбційної спектрофотометрії (ДФУ 2.2.25 і ДФУ 2.2.28) із періодичністю відборів проб кожні 8 годин.

Результати залежності вмісту сухого залишку від часу екстрагування зразків при використанні методу мацерації наведено на рис. 3.1.



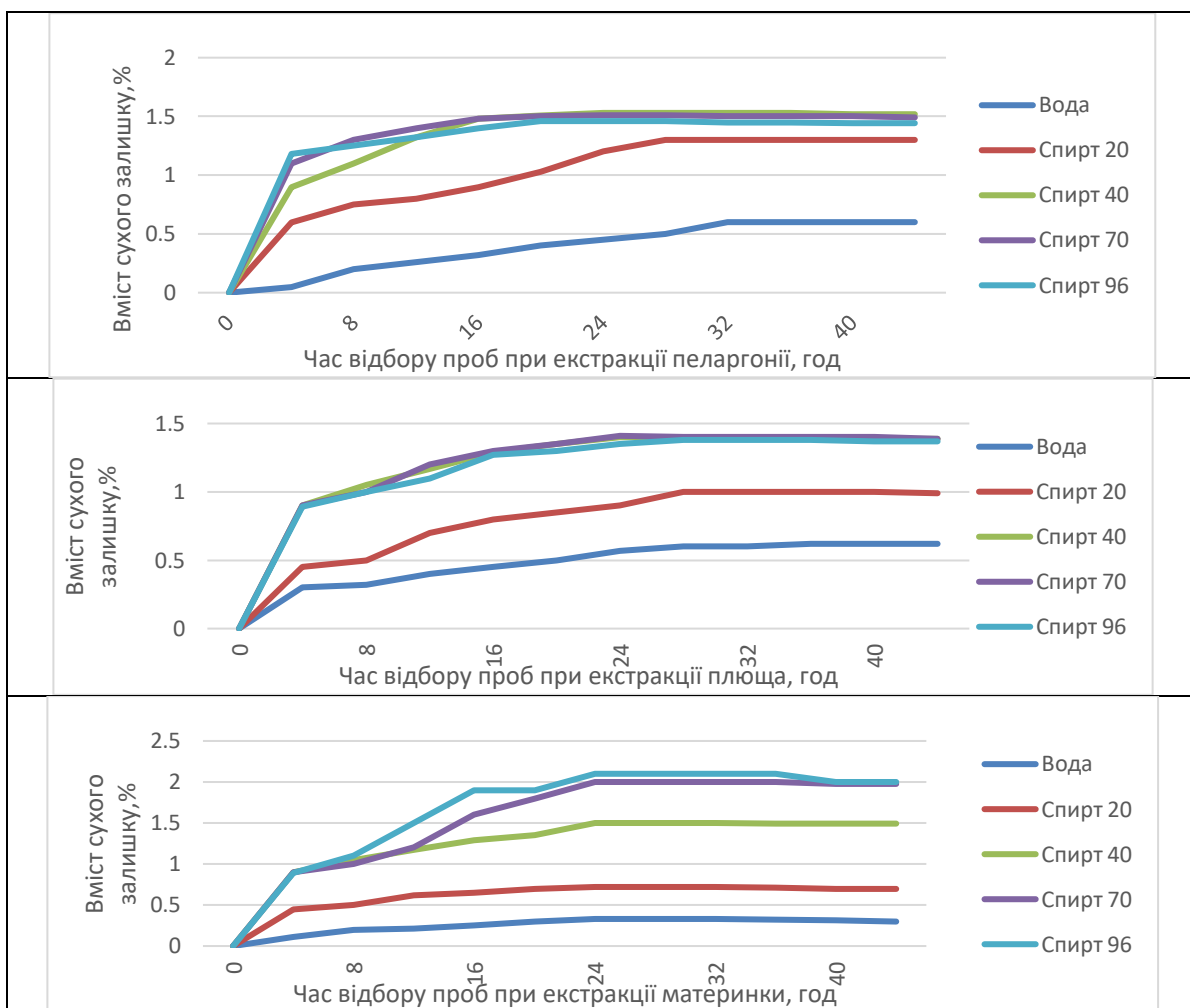
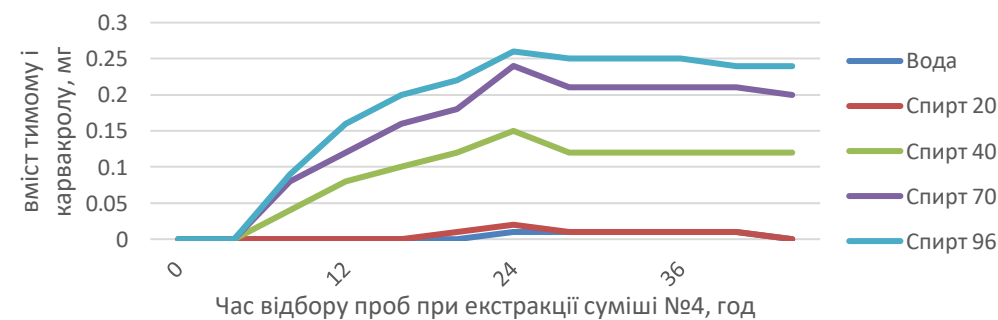
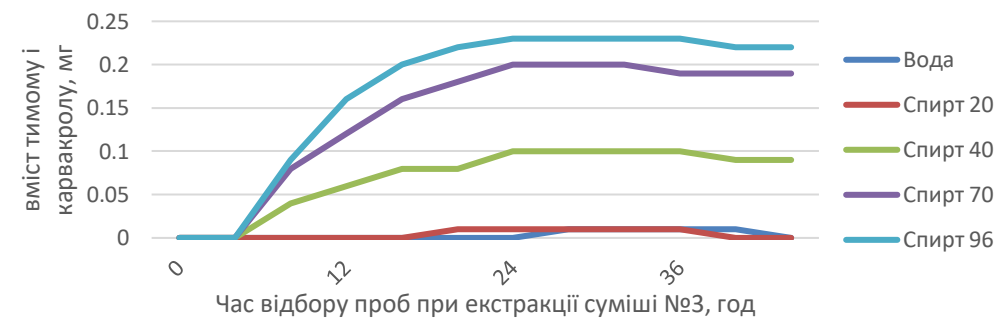
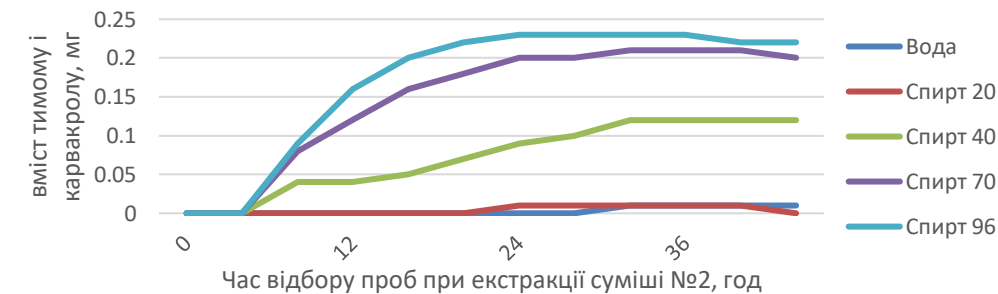
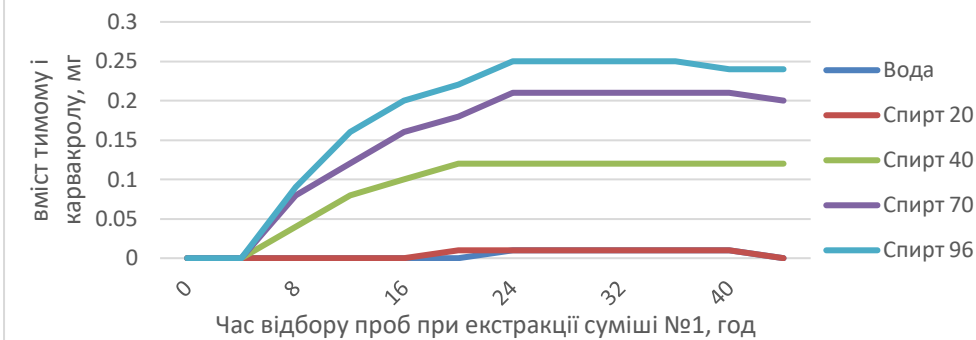


Рис. 3.1 Залежність вмісту сухого залишку від часу екстрагування та екстрагенту

Як видно мінімальний вихід екстрактивних речовин спостерігається при використанні води, як екстрагенту. В свою чергу при збільшенні концентрації етанолу збільшується кількість сухого залишку у всіх зразках окрім тих де є переважаюча кількість пеларгонії.

Вміст тимолу і карвакролу визначали у зразках до складу яких входила ефіровмісна трава материнки. Залежність виходу цих сполук від часу екстракції зображено на рисунку 3.2.



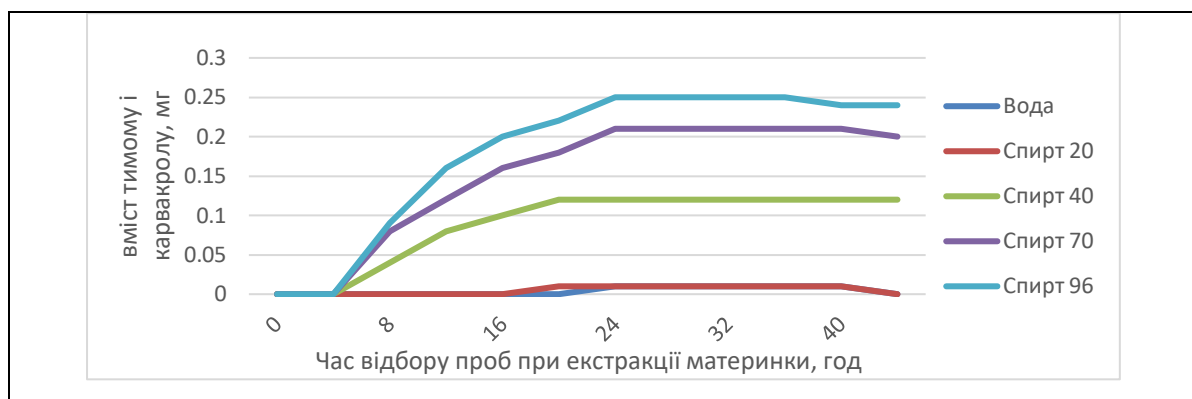
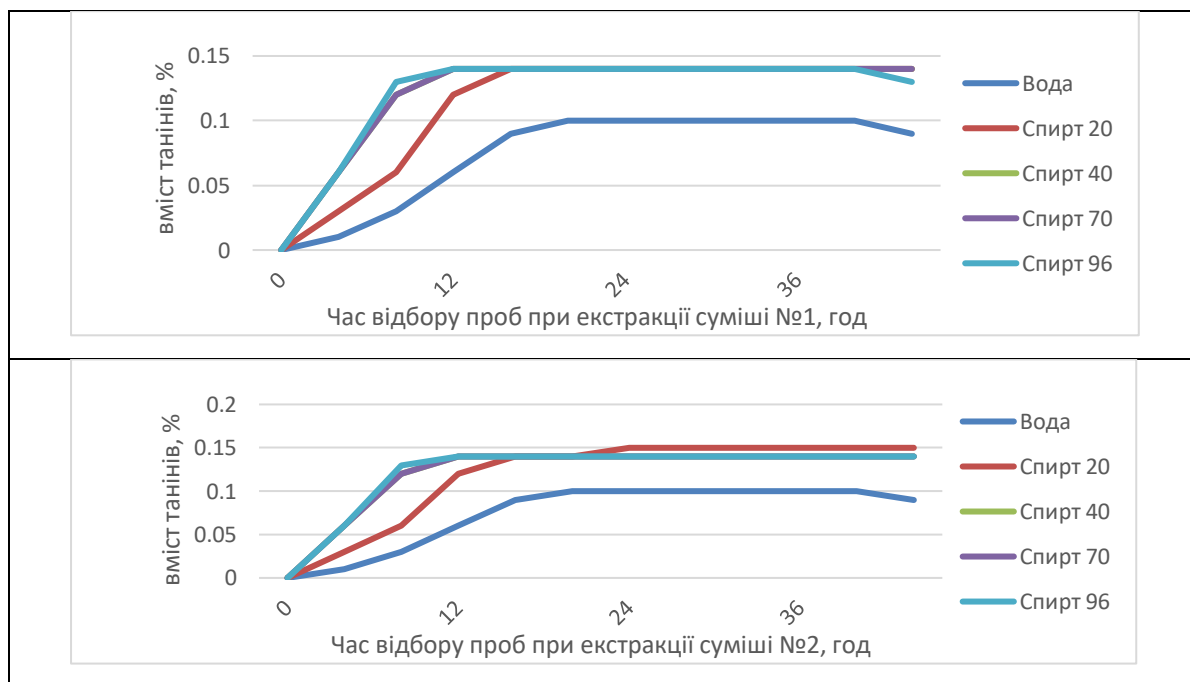


Рис. 3.2 Залежність вмісту тимолу та карвакролу від часу екстрагування і екстрагенту

Досліджено, що позитивна динаміка спостерігається вже при екстракції 40% етанолом. Найвищий вміст компонентів ефірної олії у зразках із використанням екстрагенту етанолу 96%. Проте зразки одержані 70% водно-етанольним розчином також мали високий вміст тимолу та карвакролу. У зв'язку із цим вважаємо найоптимальнішим варіант впровадити екстракцію 70% водно-спиртовий розчин, як більш економічно вигідний.

Маркерними речовинами для зразків із вмістом коріння пеларгонії є таніни. Залежність їх виходу від часу екстрагування зображено на рисунку 3.3.



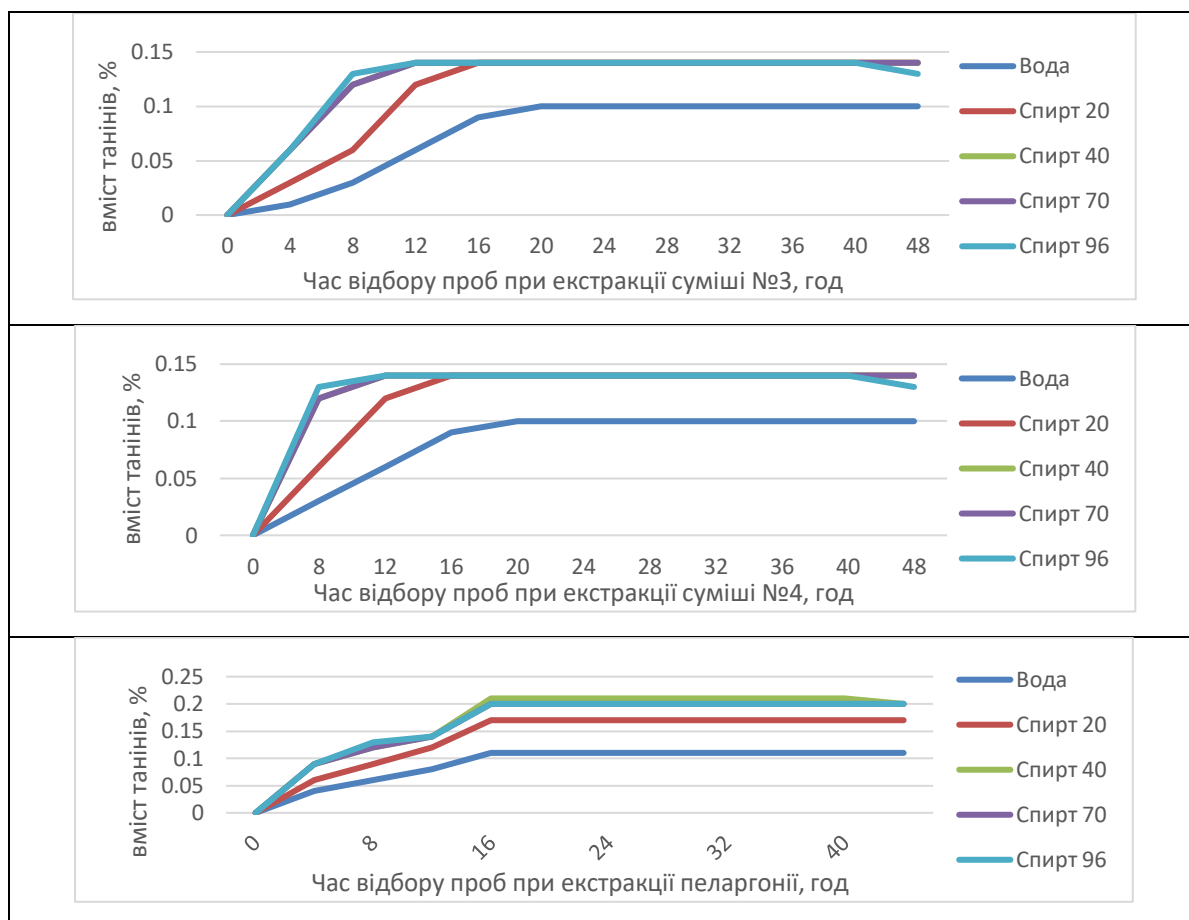
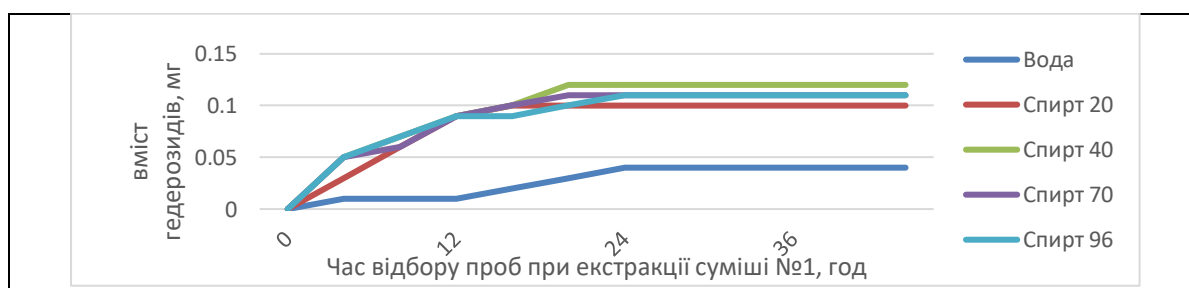


Рис. 3.3 Залежність вмісту танінів від часу екстрагування і екстрагенту

Як видно з рисунку 3.3. коріння пеларгонії очиткова активно вступає в процес дифузії і легко екстрагується в будь-яких водно-спиртових співвідношеннях. Найекономічніше використовувати 40% етанол, оскільки найвищий вміст БАР отримують за 16 годин.

Маркерними речовинами для зразків із вмістом листя плюща є гедерозид. Залежність його виходу від часу екстрагування зображено на рисунку 3.4.



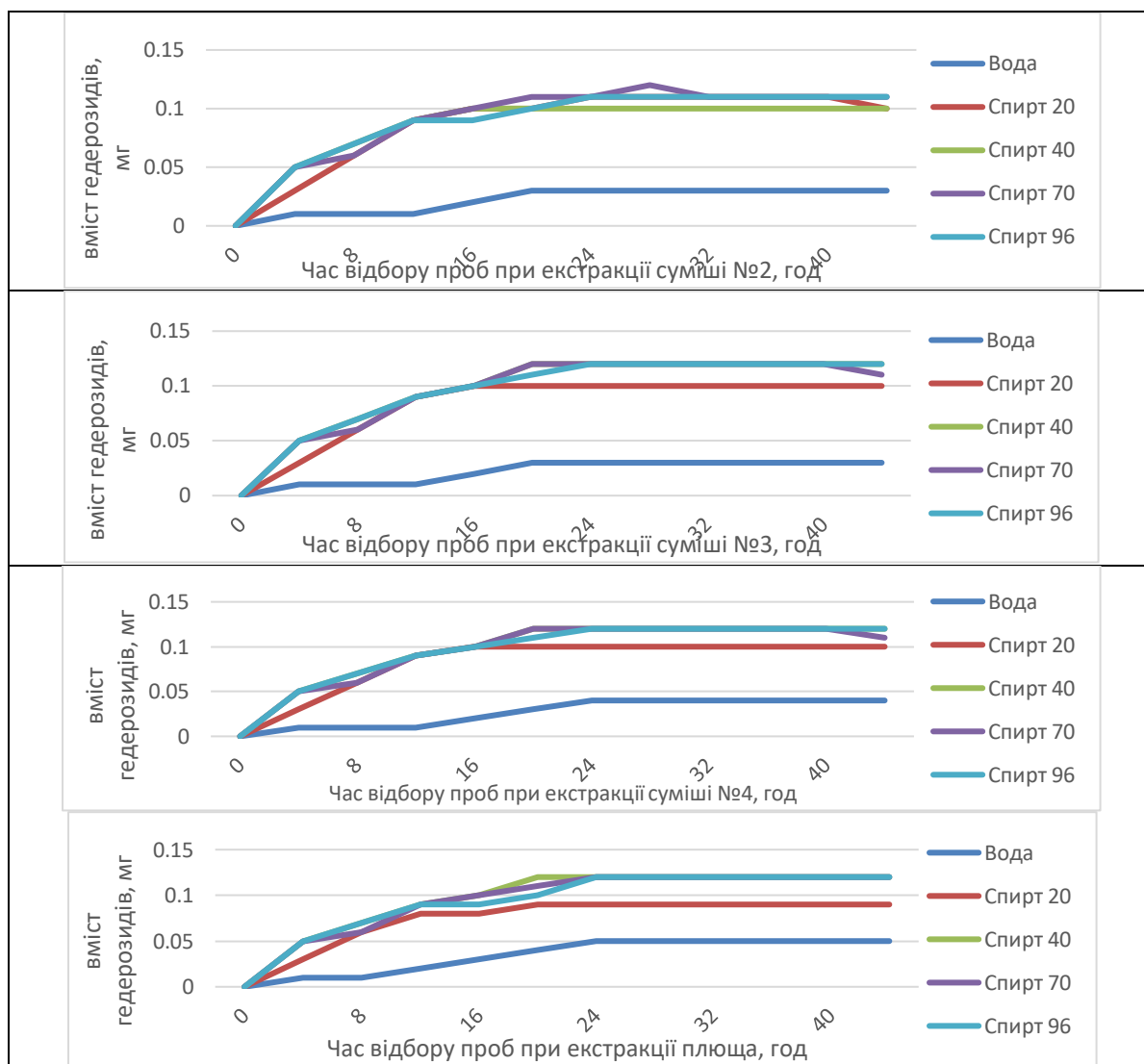


Рис. 3.4 Залежність вмісту гедерозидів від часу екстрагування і екстрагенту

Як видно з рисунку 3.4 найоптимальніший варіант, при якому отримано найвищий вміст Гедерозиду у зразках із листя плюща, це екстракція з використання 30% водно-етилової суміші, упродовж не менше 20-24 год.

Як видно з рис. 3.1, рис 3.2, рис 3.3 та рис 3.4 для одержання рідких екстрактів з максимальний вмістом екстрактивних речовин найдоцільніше використовувати гомогенну сировину із вмістом одного компоненту аніж суміші ЛРС з корінням пеларгонії очиткової, листям плюща звичайного і трави материнки звичайної у різних пропорціях.

Максимальний вміст БАР за досліджувальний період зведено у таблиці

3.1.6

Таблиця 3.1.6

Аналіз отриманих екстрактів досліджуваних зразків

№ п/ п	Показник аналізу	Досліджуваний зразок							
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларгонія	Плющ	Материнка	Тип екстрагенту
1.	Максимальний вміст сухого залишку, %	0,36 ±0,02	0,42 ±0,02	0,45 ±0,02	0,36 ±0,02	0,6 ±0,02	0,62 ±0,02	0,33 ±0,02	Вода
		1,12 ±0,02	1,22 ±0,02	0,51 ±0,02	0,41 ±0,02	1,3 ±0,02	1,0 ±0,02	0,72 ±0,02	Етанол 20%
		1,88 ±0,02	1,98 ±0,02	1,23 ±0,02	1,4 ±0,02	1,53 ±0,02	1,4 ±0,02	1,5 ±0,02	Етанол 40%
		1,72 ±0,02	1,46 ±0,02	1,32 ±0,02	1,68 ±0,02	1,51 ±0,02	1,41 ±0,02	2,0 ±0,02	Етанол 70%
		1,86 ±0,02	1,37 ±0,02	1,25 ±0,02	2,01 ±0,02	1,46 ±0,02	1,38 ±0,02	2,1 ±0,02	Етанол 96%
2.	Максимальний вміст титану і карвакролу, мг	0,01 ±0,005	0,01 ±0,005	0,01 ±0,005	0,01 ±0,005	н/п	н/п	0,01 ±0,005	Вода
		0,01 ±0,005	0,01 ±0,005	0,01 ±0,005	0,02 ±0,005	н/п	н/п	0,08 ±0,005	Етанол 20%
		0,12 ±0,02	0,1 ±0,02	0,1 ±0,02	0,15 ±0,02	н/п	н/п	0,2 ±0,02	Етанол 40%
		0,21 ±0,02	0,2 ±0,02	0,2 ±0,02	0,24 ±0,02	н/п	н/п	0,25 ±0,02	Етанол 70%
		0,25 ±0,02	0,23 ±0,02	0,23 ±0,02	0,26 ±0,02	н/п	н/п	0,28 ±0,02	Етанол 96%
3	Максимальний	0,10 ±0,02	0,10 ±0,02	0,09 ±0,02	0,09 ±0,02	0,11 ±0,02	н/п	н/п	Вода

№ п/ п	Показники аналізу	Досліджуваний зразок							
		Суміш №1	Суміш №2	Суміш №3	Суміш №4	Пеларгонія	Плющ	Материнка	Тип екстрагенту
	вміст танінів, %	0,14 ±0,02	0,15 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,17 ±0,02	н/п	н/п	Етанол 20%
		0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,21 ±0,02	н/п	н/п	Етанол 40%
		0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,2 ±0,02	н/п	н/п	Етанол 70%
		0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,14 ±0,02	0,2 ±0,02	н/п	н/п	Етанол 96%
4	Максимальний вміст гедерозидів, мг	0,04 ±0,01	0,03 ±0,01	0,03 ±0,01	0,04 ±0,01	н/п	0,05 ±0,01	н/п	Вода
		0,1 ±0,02	0,11 ±0,02	0,1 ±0,02	0,1 ±0,02	н/п	0,09 ±0,01	н/п	Етанол 20%
		0,12 ±0,02	0,1 ±0,02	0,12 ±0,02	0,12 ±0,02	н/п	0,12 ±0,02	н/п	Етанол 40%
		0,11 ±0,02	0,12 ±0,02	0,12 ±0,02	0,12 ±0,02	н/п	0,12 ±0,02	н/п	Етанол 70%
		0,11 ±0,02	0,11 ±0,02	0,12 ±0,02	0,12 ±0,02	н/п	0,12 ±0,02	н/п	Етанол 96%

Примітка: н/п - не проводилось

На основі даних досліджень представлених на рисунках 3.1-3.4 вибрано оптимальні параметри екстракції для одержання максимального вмісту екстрактивних речовин окремих видів сировини (Таблиця 3.1.7).

Таблиця 3.1.7

Оптимальні умови екстракції ЛРС досліджуваних зразків методом мацерації

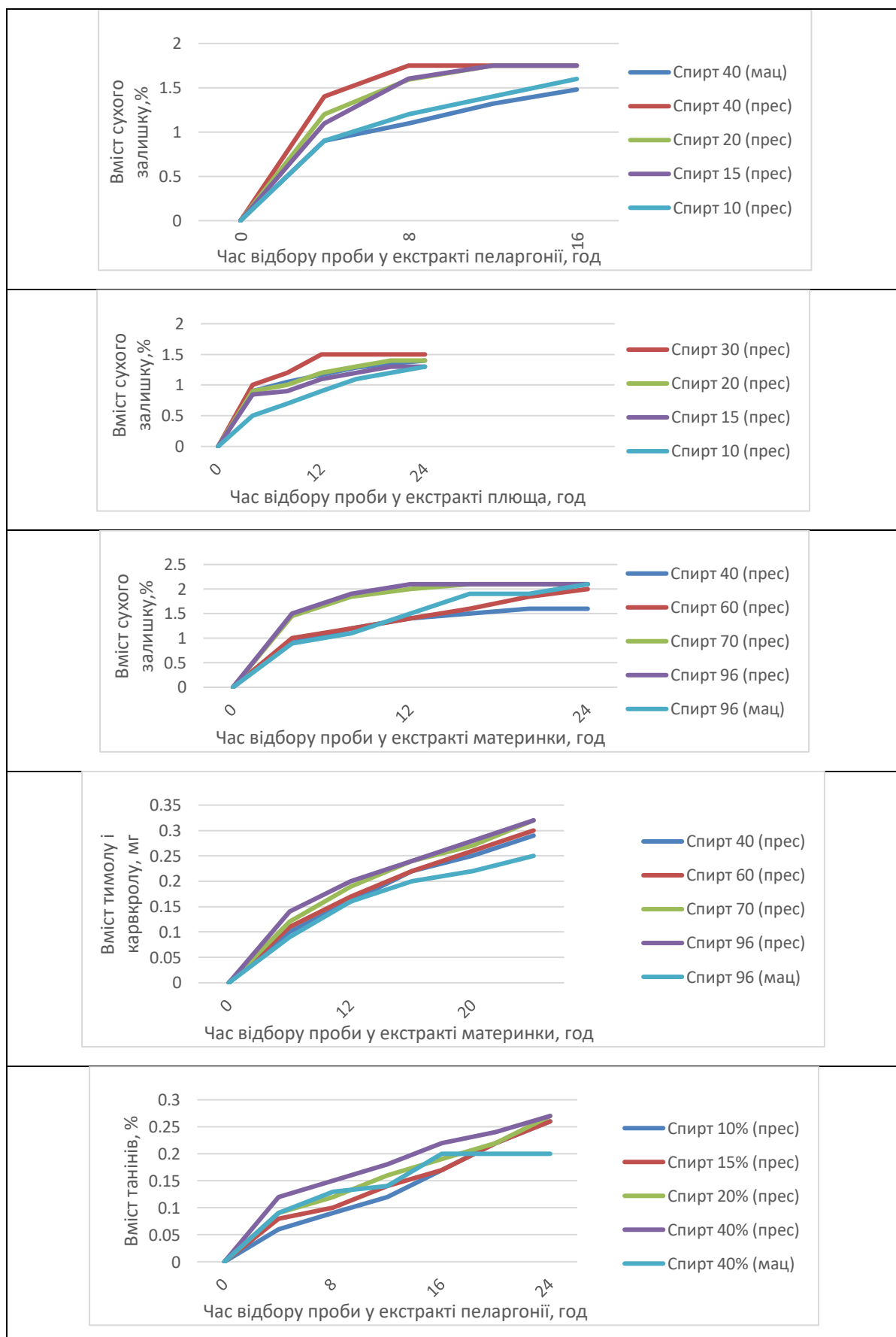
Параметр	ЛРС		
	Трава материнки звичайної	Коріння пеларгонії очиткової	Листя плюща звичайного
Час екстракції, год	24	16	20
Екстрагент	70% Етанол	40% Етанол	30% Етанол

Згідно одержаних даних оптимальним екстрагентом для всіх досліджуваних зразків є спиртово-водно суміш із вмістом спирту етилового від 30 до 70%. Екстракцію методом мацерації слід проводити від 16 до 24 годин залежно від виду ЛРС.

3.2. Екстрагування коренів пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща методом динамічної екстракції з використанням пневматичного прес-екстрактора

Визначивши оптимальні параметри екстракції методом мацерації, приступили до пошуків оптимізації режиму екстрагування для одержання екстрактів з вищим виходом екстрактивних речовин за короткий проміжок часу.

Для встановлення переваг екстрагування пеларгонії очиткової корені, материнки звичайної трави та плюща звичайного листя методом динамічної екстракції із використанням пневматичного екстрактора визначали вміст тимолу і карвакролу, танінів та гедерозидів, а також сухого залишку у досліджуваних зразках та порівнювали із результатами отриманими під час мацерації. Результати залежності вмісту сухого залишку та кількісного вмісту від часу екстрагування ЛРС при використанні пневматичного прес-екстрактора показані на рис. 3.5.



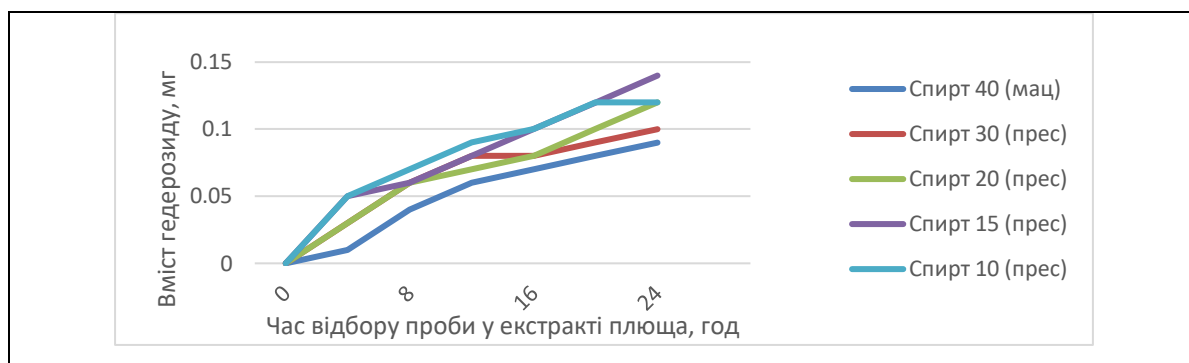


Рис. 3.5 Динаміка вилучення екстрактивних та маркерних речовин з досліджуваних зразків із використанням методу мацерації та динамічної екстракції

Отримані результати продемонстровано у Таблиці 3.2.1

Таблиця 3.2.1

Аналіз отриманих екстрактів отриманих після динамічної екстракції

№ п/п	Технологічний показник	Пеларгонія	Плющ	Материнка	Тип екстрагенту
1.	Максимальний вміст сухого залишку, %	1,6±0,02	1,3±0,02	н/п	Етанол 10%
		1,75±0,02	1,3±0,02	н/п	Етанол 15%
		1,75±0,02	1,4±0,02	н/п	Етанол 20%
		н/п	1,5±0,02	н/п	Етанол 30%
		1,75±0,02	н/п	1,6±0,02	Етанол 40%
		н/п	н/п	2±0,02	Етанол 60%
		н/п	н/п	2,1±0,02	Етанол 70%
		н/п	н/п	2,1±0,02	Етанол 96%
2.	Максимальний вміст тимому і карвакролу, мг	н/п	н/п	0,29±0,02	Етанол 40%
		н/п	н/п	0,3±0,02	Етанол 60%
		н/п	н/п	0,32±0,02	Етанол 70%
		н/п	н/п	0,32±0,02	Етанол 96%
3	Максимальний вміст танінів, %	0,26±0,02	н/п	н/п	Етанол 10%
		0,26±0,02	н/п	н/п	Етанол 15%

№ п/п	Технологічний показник	Пеларгонія	Плющ	Материнка	Тип екстрагенту
		0,27±0,02	н/п	н/п	Етанол 20%
		0,27±0,02	н/п	н/п	Етанол 40%
4	Максимальний вміст гедерозидів, мг	н/п	0,09±0,02	н/п	Етанол 10%
		н/п	0,1±0,02	н/п	Етанол 15%
		н/п	0,12±0,02	н/п	Етанол 20%
		н/п	0,14±0,02	н/п	Етанол 30%

Примітка: н/п - не проводилось

Завдяки використанню динамічної екстракції вдалося одержати екстракти з вищим вмістом екстрактивних речовин за суттєво коротший період часу (Таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Оптимальні умови екстракції ЛРС досліджуваних зразків методом динамічної екстракції на пневматичному пресс-екстракторі

Параметр	ЛРС		
	Трава материнки звичайної	Коріння пеларгонії очиткової	Листя плюща звичайного
Час екстракції, год	12	8	12
Екстрагент	70% Етанол	10% Етанол	30% Етанол

Аналіз отриманих результатів відгуків в процесі мацерації (Таблиця 3.1.7) і динамічної екстракції (Таблиця 3.2.2.) дозволив розрахувати економічну перевагу при використанні пресс-екстрактора за показниками: час роботи обладнання, кількість отриманого екстракту, вміст етанолу в екстрагенті (Таблиця 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Порівняння технологічних параметрів екстракції методами мацерації та динамічної екстракції

Параметр	Метод екстракції	ЛРС			Економія
		Трава материнки звичайної	Коріння пеларгонії очиткової	Листя плюща звичайного	
Тривалість роботи обладнання	Мацерація	24	16	20	46,7%
	Динамічна екстракція	12	8	12	
Кількість отриманого екстракту з 1 кг сировини	Мацерація	Близько 1000 мл	Близько 4000 мл	Близько 1000 мл	47,83%
	Динамічна екстракція	Близько 1500 мл	Близько 8000 мл	Близько 2000 мл	
Вміст етанолу в 1 л екстрагенту	Мацерація	700 мл а.а.	400 мл а.а.	300 мл а.а.	21,43%
	Динамічна екстракція	700 мл а.а.	100 мл а.а.	300 мл а.а.	

В результаті досліджень підтверджено, що метод динамічної екстракції є економічніший на 46,7 % по тривалості роботи обладнання, дозволяє отримати на 47,83% більше екстракту з кг вихідної сировини та на 21,43% менше використувати літрів абсолютного алкоголю етанолу.

3.3 Згущення рідких екстрактів коріння пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща

Для подальших досліджень одержані рідкі екстракти згущували до отримання вмісту сухої речовини не менше 75%, яку визначали шляхом визначення маси, що втрачається при висушуванні.

Результати експерименту представлені у табл. 3.3.1 -3.3.3

Таблиця 3.3.1

Результати залежності тривалості упарювання трави материнки екстракту від температури			
Вакуум, кгс/см ²	Температура упарювання, °С	Тривалість упарювання, год	Вміст тимолу і карвакролу, мг
–0,8-0,9	30	15	0,28±0,02
–0,8-0,9	40	12	0,28±0,02
–0,8-0,9	50	9	0,28±0,02
–0,8-0,9	60	7	0,28±0,02

Результати залежності тривалості упарювання трави материнки екстракту від температури			
Вакуум, кгс/см ²	Температура упарювання, °С	Тривалість упарювання, год	Вміст тимолу і карвакролу, мг
–0,8-0,9	70	5,5	0,28±0,02
–0,8-0,9	80	4	0,27±0,02
–0,8-0,9	90	3,5	0,23±0,02

Упарювання для одержання густого екстракту материнки трави бажано проводити при 60-70 °С упродовж 5,5-7 годин, оскільки при подальшому збільшенні температури відбувається зниження виходу екстрактивних речовин.

Таблиця 3.3.2

Результати залежності тривалості упарювання пеларгонії коренів екстракту від температури			
Вакуум, кгс/см ²	Температура упарювання, °С	Тривалість упарювання, год	Вміст танінів, %
–0,8-0,9	30	14	0,21±0,02
–0,8-0,9	40	12	0,21±0,02
–0,8-0,9	50	9,5	0,21±0,02
–0,8-0,9	60	8	0,21±0,02
–0,8-0,9	70	7	0,21±0,02
–0,8-0,9	80	6	0,21±0,02
–0,8-0,9	90	5	0,21±0,02

Оскільки таніни належать до термостабільних речовин і підвищення температури не впливає на кінцеву якість отриманого продукту, то оптимальними умовами для одержання екстракту густого пеларгонії очиткової є 80-90 °С упродовж 5 годин.

Таблиця 3.3.3

Результати залежності тривалості упарювання плюща листя екстракту від температури			
Вакуум, кгс/см ²	Температура упарювання, °С	Тривалість упарювання, год	Вміст гедерозидів, мг
–0,8-0,9	30	14	0,12±0,02
–0,8-0,9	40	12	0,12±0,02
–0,8-0,9	50	9,5	0,12±0,02
–0,8-0,9	60	8	0,12±0,02
–0,8-0,9	70	6,5	0,12±0,02
–0,8-0,9	80	6	0,12±0,02
–0,8-0,9	90	5	0,12±0,02

Як видно з результатів експерименту, оптимальною температурою упарювання екстракту плюща була температура 65 – 70 °С, при тривалості процесі близько 5 год.

Отриманні густі екстракти були використанні для подальшого отримання сухих екстрактів.

3.4. Одержання сухих екстрактів коренів пеларгонії очиткової, трави материнки та листя плюща

Отримані густі екстракти материнки трави, плюща листя та пеларгонії коренів, використовували для розробки технології сухих екстрактів із вмістом вологи не вище 5% для одержання продукту зручного для використання при виробництві таблетованих лікарських форм.

Досліджувані екстракти сушили за допомогою вакуум-сушильної шафи, вальцово-стрічкової, багатострічкової, розпилювальної сушарки. Результати продемонстровано у таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Сушарки	Материнки		Пеларгонії		Плюща	
	Тривалість Сушіння, год	Технологічність сухого екстракту	Тривалість Сушіння, год	Технологічність сухого екстракту	Тривалість Сушіння, год	Технологічність сухого екстракту
Вакуум-сушильна шафа	Понад 48	Ні	64	Так	48	Так
Вальцово-стрічкова сушарка	Понад 48	Ні	н/п	Ні	8	Так
Багатострічкова сушарка	Понад 48	Ні	6	Так	6	Так
Розпилююча сушарка	Понад 48 год	Ні	4	Так	н/п	Ні

Аналіз результатів сушіння материнки трави екстракту густого із використанням різних типів сушарок показав, що жодна із представлених сушарок не дозволяє отримати субстанцію придатну для виготовлення таблетованої лікарської форми. У всіх випадках одержували пластиліноподібну масу.

Не ефективно використовувати вальцеву сушарку для сушіння густого екстракту пеларгонії коренів, через значні втрати і не ефективність сушіння на валах. Найоптимальніший варіант одержано при використанні розпилювальної сушарки.

Під час сушіння густого екстракту плюща на розпилювальній сушарці відбувалось швидке залипання фурсунок розпилювальної головки. Тому найоптимальніший варіант це використання багатострічкової сушарки.

3.5. Масштабування технології

Для переходу від лабораторного етапу до промисловго напрацювання запропоновано наступну блок-схему технологічного процесу отримання Пеларгонії очиткової екстракту сухого (рис. 3.5.1), Плюща звичайного екстракту сухого (рис. 3.5.2), Материнки трави екстракту густого (рис. 3.5.3).

Вихідна сировина
сировини

Вихідний контроль

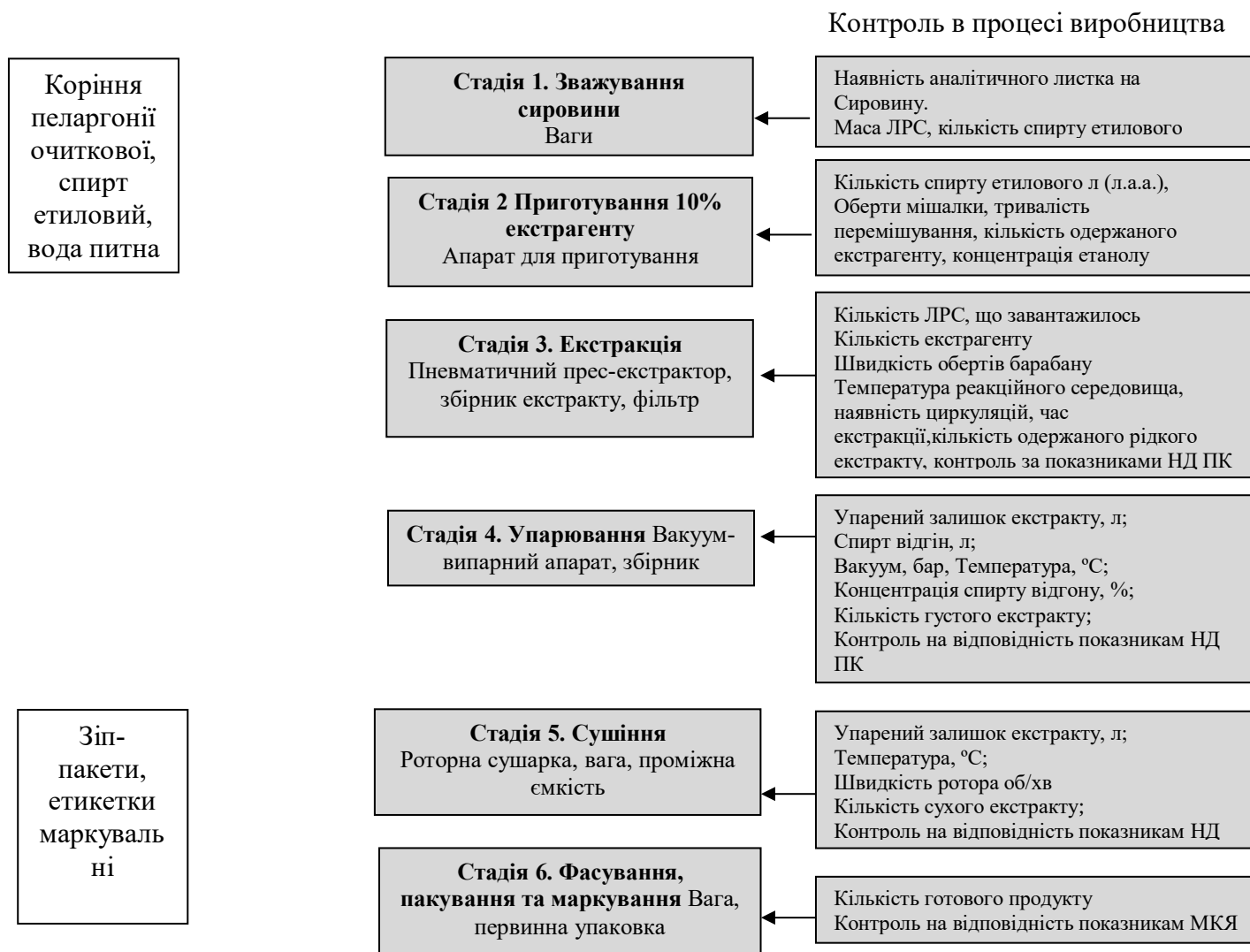


Рис. 3.5.1 Блок-схема технологічного процесу отримання Пеларгонії екстракту сухого

Вихідна сировина
сировини

Вихідний контроль

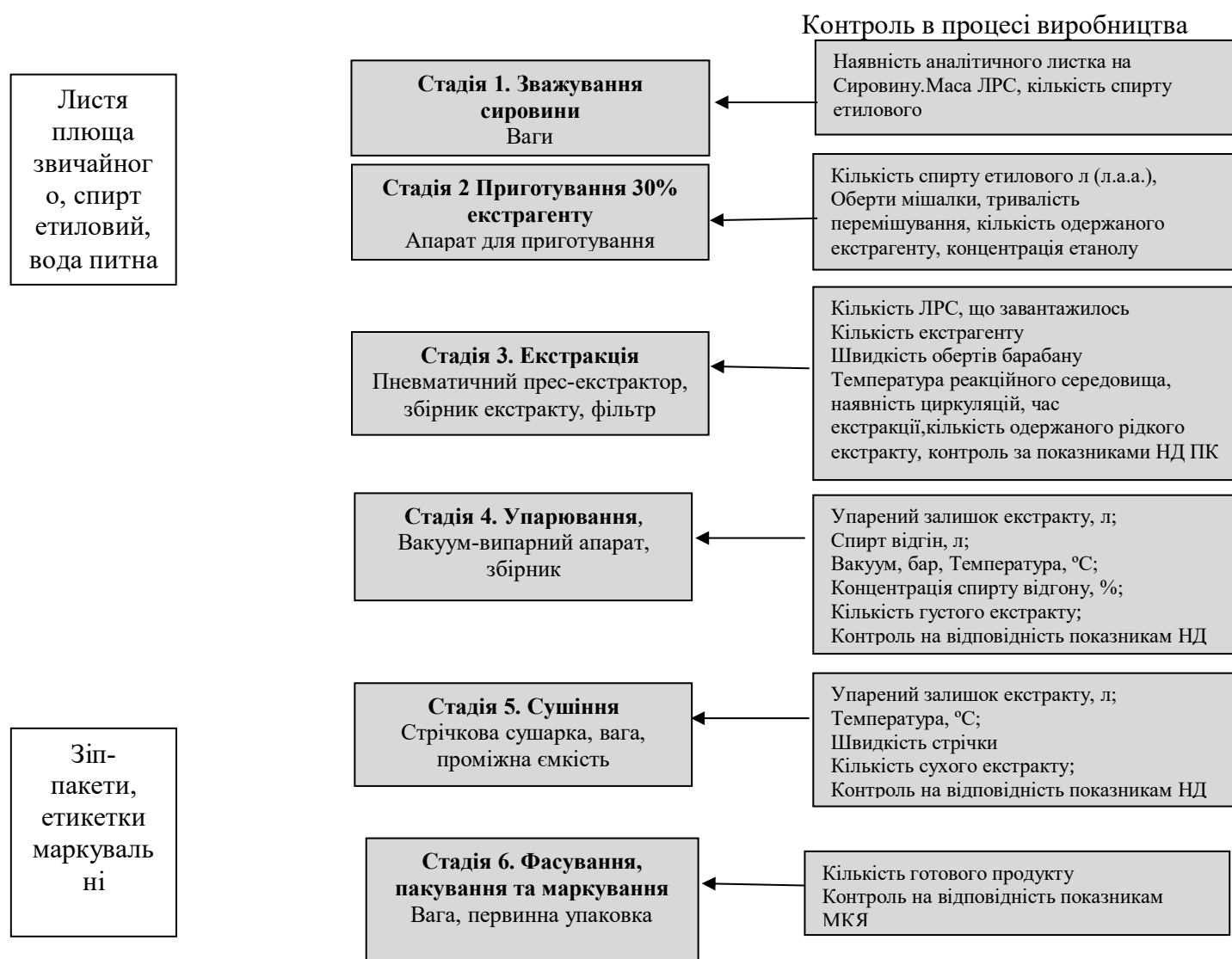


Рис. 3.5.2 Блок-схема технологічного процесу отримання Плюща звичайного екстракту сухого

Вихідна сировина
сировини

Вихідний контроль

Контроль в процесі виробництва



Рис. 3.5.3 Блок-схема технологічного процесу отримання Материнки трави екстракту густого

3.6. Формування специфікації контролю якості материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиктвої екстракту сухого та плюща екстракту сухого.

На підставі сучасних фармакопейних вимог досліджено наступні показники якості материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиткової екстракту сухого та плюща екстракту сухого: «Опис», «Ідентифікація», «Залишкові кількості органічних розчинників», «Сухий залишок», «Важкі метали», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення». У додатках

В,Г та Г представлено проєкт специфікацій проміжного контролю до вище зазначених екстрактів. На основі проведеної роботи розроблено технологічний регламент виробництва материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиктвої екстракту сухого та плюща екстракту сухого (додатки Д, Е, Є).

3.7. Вивчення антимікробної та антиоксидантної дії екстрактів у поєднанні у різних співвідношеннях

В рамках дослідження оптимального поєднання екстрактів, проводили змішування у 40% етанолі материнки трави екстракту густого (5–15:1 екстрагент — етанол 70 % об/об, отриманого із материнки екстракту рідкого 1:1,5-2), екстракт сухий з пеларгонії коренів (4–7:1 екстрагент — етанол 10 % об/об), плюща листя екстракт сухий (4–8:1 екстрагент — етанол 30 % об/об) із розрахунку вмісту БАР, як продемонстровано у таблиці 3.7.1.

Таблиця 3.7.1

Вміст БАР у досліджуваних зразках

Кількісний вміст в 100 мл розчину 40% етанолу	Номер зразку							
	0	1	2	3	4	5	6	7
Кількісний вміст тимому і карвакролу, мг	0	1 ±0,02	1 ±0,02	1,4 ±0,02	1,4 ±0,02	1,8 ±0,02	1,8 ±0,02	2 ±0,03
Кількісний вміст танінів, %	0	3 ±0,05	2 ±0,03	1 ±0,02	1 ±0,02	3 ±0,05	2 ±0,03	2 ±0,03
Кількісний вміст гедерозидів, мг	0	2 ±0,03	2 ±0,03	3 ±0,05	3 ±0,05	1 ±0,02	1 ±0,02	2,5 ±0,05

Антибактеріальну активність поєднання материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиктвої екстракту сухого та плюща екстракту сухого в одному розчині вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* методом дифузії речовин в агар (із застосуванням методу лунок) на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА - для бактерій, сусло-агар (СА) - для грибів). Кількість мікроорганізмів в 1 мл

становило 10^9 КУО в 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 18-24 год при температурі $(33 \pm 1)^\circ\text{C}$, грибів - 48-72 год при $28-30^\circ\text{C}$.

Встановлювали мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрацію методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі в межах 6,25-200 мкг/мл. Результати наведені в таблиці 3.7.2. та 3.7.3

Таблиця 3.7.2

Чутливість тест культурів мікроорганізмів до досліджуваних зразків

Номер зразку	Мікро-організм	Концентрація зразку, мкг/мл					
		200	100	50	25	12,5	6,25
0	<i>E.coli</i>	-	-	+	+	+	+
	<i>S.aureus</i>	-	±	+	+	+	+
	<i>M.luteum</i>	-	±	±	+	+	+
	<i>C.tenius</i>	-	±	±	+	+	+
	<i>A.niger</i>	±	±	±	+	+	+
1	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>A.niger</i>	-	-	±	±	±	±
2	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	±	±	+
	<i>A.niger</i>	-	-	±	±	+	+
3	<i>E.coli</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>A.niger</i>	±	±	±	±	±	+
4	<i>E.coli</i>	-	-	-	±	+	+

Номер зразку	Мікро-організм	Концентрація зразку, мкг/мл					
		200	100	50	25	12,5	6,25
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	±	+	+
	<i>A.niger</i>	±	±	±	±	±	+
5	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>A.niger</i>	-	-	-	±	±	±
6	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	±	±	+
	<i>A.niger</i>	-	±	±	±	±	+
7	<i>E.coli</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	-	±
	<i>M.luteum</i>	-	-	-	-	-	±
	<i>C.tenius</i>	-	-	-	-	±	+
	<i>A.niger</i>	-	-	-	-	±	±
Позначення: «-» МБК, МФК «±» МІК «+» спостерігався ріст колоній							

В результаті дослідження антимікробної активності досліджуваних зразків виявлено, що зразок №7 із вмістом активних інгредієнтів танінів 2%, гедерозид 2,5 мг та суміші тимолу і карвакролу 2 мг. Проявляє найвищу активність, стосовні всіх тест культур мікроорганізмів. Також заслуговують на увагу Зразки №1, 2, 5 та 6. В таблиці 3.7.3 наведено МІК, МБК та МФК.

Таблиця 3.7.3

**МІК, МБК та МФК кожного дослідженого зразку до тест-культур
мікроорганізмів**

Номер зразку	Культури мікроорганізмів									
	<i>E.coli</i>		<i>S.aureus</i>		<i>M.luteum</i>		<i>C.tenius</i>		<i>A.niger</i>	
	МІК, Мкг/мл	МБК, Мкг/мл	МІК, Мкг/мл	МБК, Мкг/мл	МІК, Мкг/мл	МБК, Мкг/мл	МІК, Мкг/мл	МФК, Мкг/мл	МІК, Мкг/мл	МФК, Мкг/мл
0	50	50	50	100	25	100	25	100	50	н/п
1	12,5	25	12,5	25	12,5	25	12,5	25	6,25	100
2	12,5	25	12,5	25	12,5	25	12,5	50	12,5	100
3	25	50	25	50	25	50	25	50	12,5	н/п
4	25	50	25	50	25	50	25	50	12,5	н/п
5	12,5	25	12,5	25	12,5	25	12,5	25	6,25	50
6	12,5	25	12,5	25	12,5	25	12,5	50	12,5	200
7	6,25	25	6,25	12,5	6,25	12,5	6,25	25	6,25	25
Примітка: н/п – ефективна дія відсутня										

Дослідження за допомогою методу DPPH підтвердили наявність антиоксидантів у зразках 1-7, що володіють радикал поглинаючою та окисно-відновлюючою активностями.

Додатково провели дослідження антиоксидантної активності зразків сумішей екстрактів пеларгонії очиткової, материнки трави звичайної та плюща листя звичайного методами ABTS та FRAP. Результати проведених досліджень представлено у табл. 3.7.4.

Таблиця 3.7.4

Антиоксидантна активність зразків методом DPPH, ABTS та FRAP

Номер зразку	DPPH	ABTS	FRAP
	АОА, %	АОА, %	АОА, ммоль Fe ²⁺ /мл
0	14,2	21,2	1,1
1	80,1	95,4	0,18
2	78,6	82,7	0,33
3	82,3	96,4	0,16
4	82,2	96,2	0,16

Номер зразку	DPPH	ABTS	FRAP
	АОА, %	АОА, %	АОА, ммоль Fe ²⁺ /мл
5	62,3	65,6	0,86
6	64,5	72,1	0,88
7	88,1	99,3	0,12

Найвищою антиоксидантною активністю володів багатокомпонентний лікарський засіб №7, у якому співвідношення БАР складо таніни: гедерозид: тимол і карвакрол = 2:2:2,5. Також високу антиоксидантну активність показали розчини №3 і №4, у складі яких кількісно переважали тимол і карвакрол. Найменш ефективними виявилися багатокомпонентні препарати № 5 і 6, які містили однакову кількість дубильних речовин (1,8 мг на 100 мл 40% етанолу), а також тимолу і карвакролу (1 мг у 100 мл 40% етанолу), але відрізнялися за вмістом гедерозиду (3 і 2 мг відповідно в 100 мл 40% етанолу).

Висновки до розділу 3

1. Визначено ступінь розмолу ЛРС материнки трави звичайної, плюща листя звичайного та пеларгонії коріння очиткової, проведено змішування ЛРС у різних пропорціях та визначано технологічні параметри сумішей, такі як насипні об'єми та густина (до і після усадки), коефіцієнти набухання та поглинання. На основі отриманих даних, для кожного зразку сумішей підібрано оптимальне співвідношення ЛРС до екстрагенту і проведено їх екстракцію методом мацерації з періодичним відбором проб для контролю за показниками сухий залишок та кількісний вміст маркерних речовин (таніни, гедерозид та тимол з карвакролом). Визначено, що найоптимальніше екстрагувати кожен ЛРС окремо, оскільки для максимального вилучення екстрактивних речовин необхідно різний процентний вміст етанолу в екстрагенті. Так для материнки трави це 70% етанол, для коріння пеларгонії – 40% етанол, а для листя плюща - 30% етанол. Час екстрагування за який

досягається «плато екстракції» для трави материнки складає – 24 год, для коріння пеларгонії – 16 год, для листя плюща – 20 год.

2. При екстрагуванні методом динамічної екстракції встановлено, що час екстрагування за який досягається «плато екстракції» для трави материнки складає – 12 год, для коріння пеларгонії – 8 год, а для листя плюща – 12 год. Також динамічна екстракція дозволяє використовувати етанол нижчої концентрації (10%) для екстракції коріння пеларгонії, а також за рахунок додаткової операції пресингу, отримати більшу кількість екстракту. Згідно результатів можна зробити висновок, що динамічна екстракція є більш економічно вигідною, оскільки дозволяє економити на часі роботи обладнання до 46,7% та за рахунок зниження вмісту етанолу у екстрагенті до 21,43% у порівнянні із класичною мацерацією. А також збільшується вихід екстракту з 1 кг завантажуваної сировини до 47,83%.

3. Визначено оптимальні умови упарювання материнки трави екстракту рідкого (60-70 °С, тривалість упарювання до 5 год), пеларгонії коріння пеларгонії екстракту рідкого (80-90 °С, тривалість упарювання 5,5 - 7,5 год) та плюща листя екстракту рідкого (65 – 70 °С, тривалість упарювання до 5 год).

4. Підібрано умови та тип сушарки для отримання пеларгонії кореню екстракту сухого (тривалість сушіння 4 год на роторно-розпилювальній сушарці) та листя плюща екстракту сухого (тривалість сушіння 6 год на сушарці стрічкового типу). При сушінні екстракту материнки трави густого, одержано пластиліноподібну масу, не придатну для подальшого використання, як компоненту ГЛЗ.

5. Розроблену лабораторну технологію масштабовано для впровадження в Хімічному цеху АТ «Галичфарм», та сформовано проєкти нормативної документації контролю якості та проєкти технологічних

регламентів виготовлення материнки трави екстракту густого, пеларгонії очиткової екстракту сухого та плюща екстракту сухого.

6. Досліджено суміші екстрактів із різним вмістом маркерних речовин на антимікробну та антиоксидантну активність та виявлено перспективність використання багатокомпонентних препаратів № 7, із співвідношення таніни: гедерокозид: тимол і карвакрол = 2:2:2,5 як активний фармацевтичний інгредієнт для потенційних лікарських форм.

Публікації за результатами дослідження:

1. Брида, О. Р., Стадницька, Н. Є., Милянч, А. О., Малтиз, І. С., & Шалата, В. Я. (2020). Перевага методу екстракції з постійним рухом екстрагента на прикладі одержання екстракту кореня пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*). *Chemistry, Technology and Application of Substances = Хімія, технологія речовин та їх застосування*, 3 (1), 110–116. (Особистий внесок - участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).

2. Bryda, O., & Stadnytska, N. (2021). Extraction methods of extractive substances from medicinal plant raw materials: advantages and limitations. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* (Особистий внесок - участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).

3. Bryda, O., & Stadnytska, N. (2021). Antioxidant activity of a multicomponent remedy based on extracts of purifying pelargonium root, oregano, and ivy. *Journal of Biochemical Technology*, 12 (3), 53–58. (Особистий внесок - участь у постановці завдань дослідження, проведенні експерименту, узагальнення результатів, написання статті).

4. Брида, О. Р., & Стадницька, Н. Є. (2021). Порівняння ефективності методів одержання лікарської субстанції з коренів пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*). In *Challenges and achievements of medical science and*

education. (pp. 1-18). Riga: Baltija Publishing. (Особистий внесок - написання розділу монографії).

РОЗІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ФІТОПРЕПАРАТІВ ТРАВИ МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ, ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО ТА КОРИННЯ ПЕЛАРГОНІЇ ОЧИТКОВОЇ

На фармацевтичному ринку України зареєстровано 18 препаратів на основі материнки трави *Origanum herba*, 29 препаратів на основі листя плюща звичайного *Hedera hibernica* та 14 препаратів на основі пеларгонії очиткової *Pelargonium Sidoides*. При аналізі сукупності цих препаратів стосовно лікарської форми встановлено, що найчисленнішою є група сиропів (16 препаратів), крапель (12 препаратів) та таблеток (10 препаратів). Решта припадає на екстракти, нативну ЛРС та мазі.

Найбільша частка асортименту препаратів материнки звичайної за АТС-класифікацією припадає на препарати групи N05 психолептичні засоби (38,46 %) та препарати групи R05 засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань (30,77 %). Решта представлені групами препаратів G04 засоби, що застосовуються в урології (23,08 %) та G02 інші гінекологічні (7,69 %). Більшість ЛЗ із плющем звичайним та всі ЛЗ пеларгонії очиткової, які виявлені на українському фармацевтичному ринку належать до групи R05 засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань [186].

На фармацевтичному ринку Польщі присутні 23 препаратів із вмістом листя плюща (16 сиропів, 5 таблеток і 1 краплі) і 2 препарати пеларгонії очиткової (1 сироп і 1 краплі) віднесені до групи препаратів R05, які застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань. Препаратів із материнкою звичайною на даний момент не зареєстровано або вже закінчився термін реєстраційних посвідчень [187].

На фармацевтичному ринку Австрії та Ліхтенштейну присутній один зареєстрований ЛЗ із вмістом материнки трави *Origanum herba* – це комплексний трав'яний чай для лікування астми. Препаратів із вмістом листя

плюща *Hedera hibernica* нараховано 33 одиниці найменувань (з них 25 входять до групи R05 і 8 гомеопатичних препаратів V03AX) і 11 препаратів пеларгонії очиткової *Pelargonium Sidoides* (всі входять до групи R05) . Із проаналізованих препаратів із вмістом моно АФІ- 32 одиниці, комбінованими АФІ - 13 од. [188].

На фармацевтичному ринку Угорщини присутні 4 препарати пеларгонії очиткової (1 сироп, 2 таблеток і 1 краплі) і 9 препаратів із плющем звичайним (1 сироп, 2 таблеток і 1 краплі) [189]. На ринку Франції 4 препарати пеларгонії очиткової (1 сироп, 1 таблетка, 1 краплі та 1 екстракт), 3 ЛЗ материнки і 3 препарати із плющем звичайним. Дані препарати відносяться до групи R05 та із монокомпонентним вмістом екстракту [190]. Аналіз ринку Італії звиявив 10 одниць препаратів із вмістом плюща (6 таблеток і 4 краплі), які відносяться до гомеопатичних препаратів V03AX та 1 сироп із вмістом Пеларгонії очиткової, що входить до групи R05 [191].

На фармацевтичному ринку Латвії присутні 2 номенклатури крапель пеларгонії очиткової і 15 препаратів плюща звичайного (8 сиропів, 3 таблеток і 4 крапель) [192]. В Литві присутні 2 препарати пеларгонії очиткової (таблетка і краплі) і 17 препаратів плюща звичайного (8 сиропів, 5 таблеток і 4 краплі) [193]. На Мальті присутні лише 4 препарати із плющем звичайним (2 сиропи, 1 таблетки і 1 краплі) [194]. Всі проаналізовані препарати в Латвії, Литві та Мальті входять до групи R05.

В Нідерландах зареєстровано 2 препарати (таблетки та краплі) пеларгонії очиткової і 13 препаратів із плющем звичайним (2 сиропи і 11 крапель), з яких 9 є з використанням комбінації рослинних екстрактів [195]. На фармацевтичному ринку Словаччини присутні 15 препаратів із (6 сиропів, 5 таблеток і 4 краплі) плющем [196].

На фармацевтичному ринку Іспанії присутні 8 препаратів листя плюща звичайного (7 сиропів і 1 таблетки) і 4 препарати пеларгонії очиткової (1

сироп, 2 таблеток і 1 краплі) . Препаратів материнки звичайної зареєстровано 2 одиниці у вигляді багатоконпонентних крапель [197]. На фармацевтичному ринку Швеції зафіксовано 7 препаратів листя плюща звичайного (3 сиропів і 4 крапель) і 3 препарати пеларгонії очиткової (1 таблетки та 2 крапель) [198].

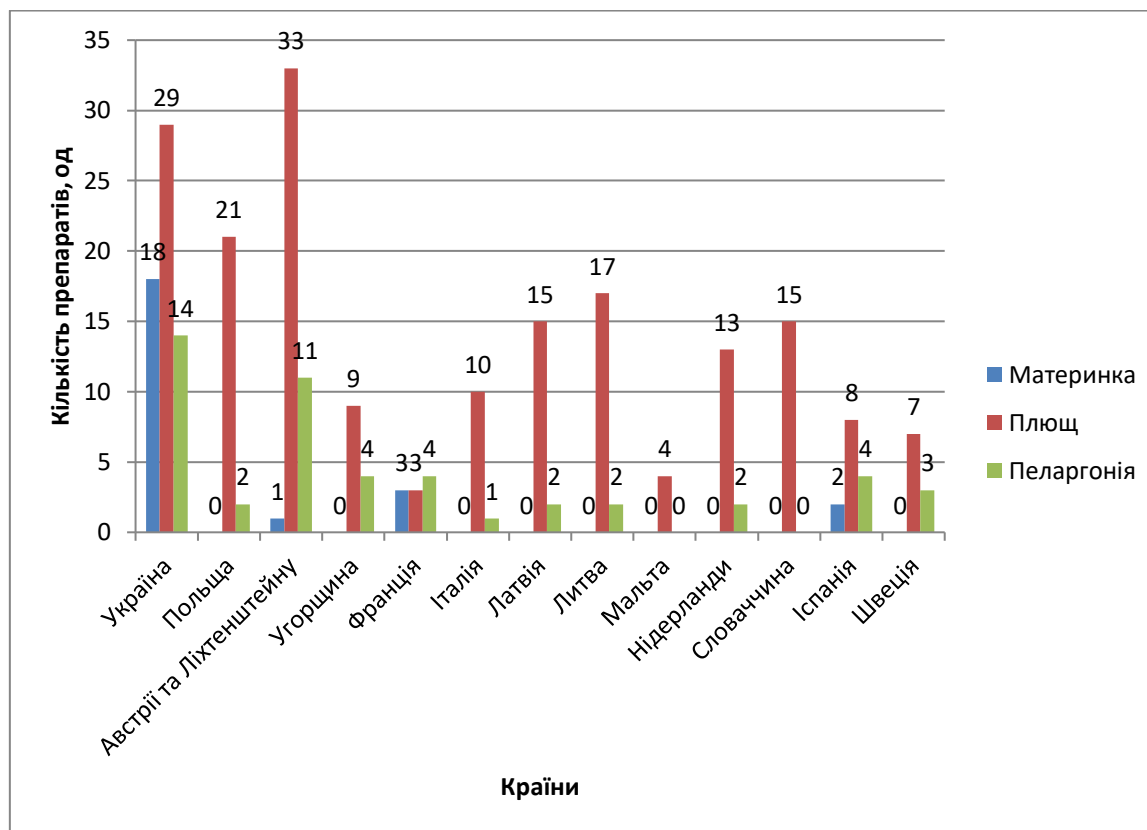


Рисунок 1.3.1 Кількість зареєстрованих ЛЗ із материнкою звичайною, плющем звичайної та пеларгонії очитковою на фармацевтичних ринках

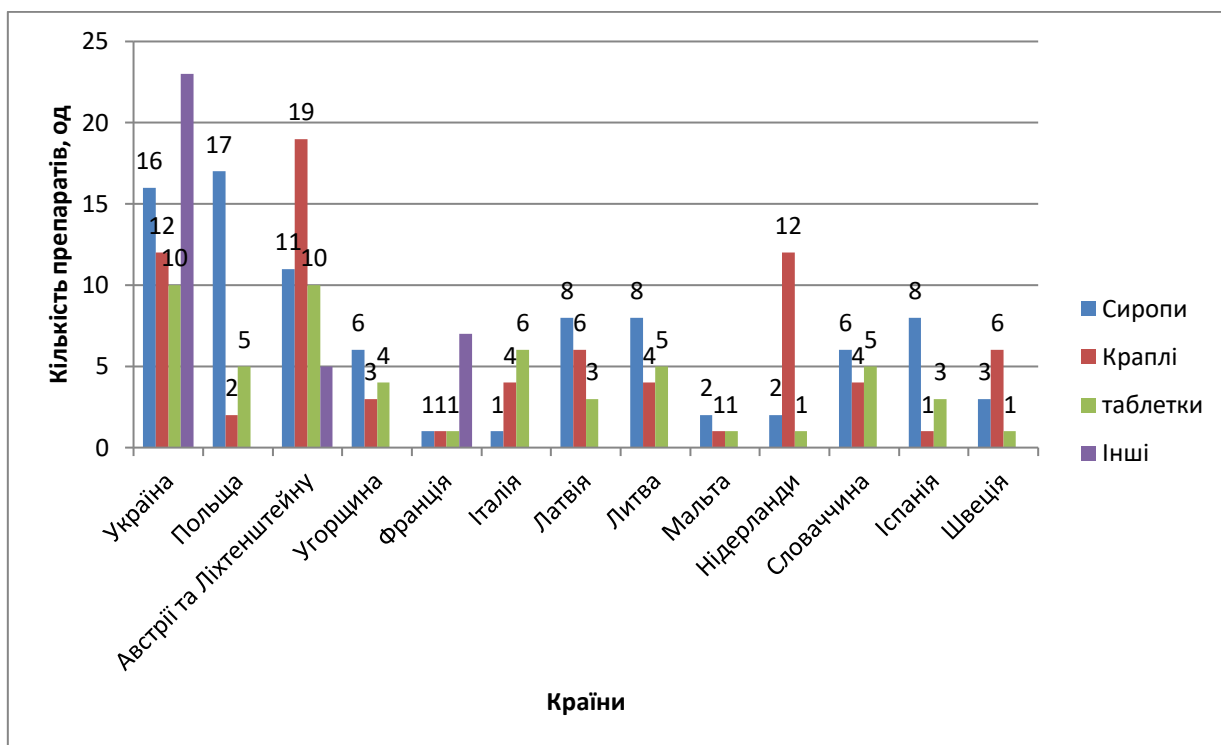


Рисунок 1.3.2 Залежність по кількостях ЛЗ із материнкою звичайною, плющем звичайним та пеларгонії очитковою залежно від лікарських форм

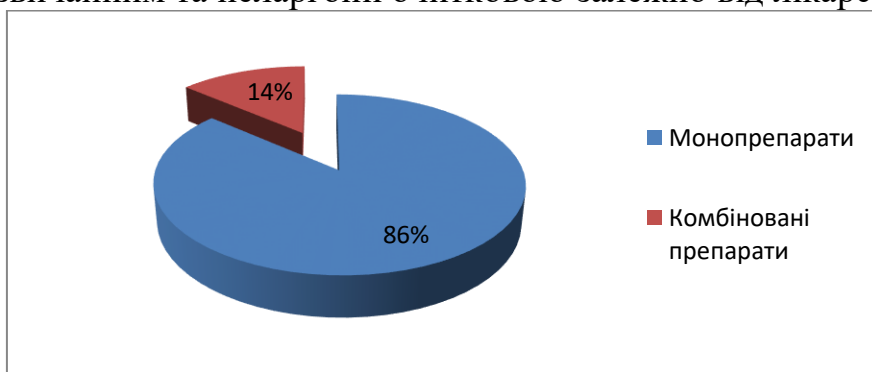


Рисунок 1.3.3 Розподіл лікарських засобів із материнкою звичайною, плющем звичайним та пеларгонії очитковою залежно від компонентного складу

Згідно з наведеними даними огляду фармацевтичних ринків України та ряду інших держав ЄС можна зробити висновок, що найпоширенішими ЛФ є сиропи та таблетки, а лікарські засоби із БАР материнки звичайної трави, плюща звичайного листа та пеларгонії очиткової коріння в своїй більшості включені до групи R05 і використовуються як монопрепарати в залежності від компонентного складу. Встановлено відсутність препарату із комбінацією

цих видів сировини і намічено розробку потенційного лікарського засобу у найбільш популярних формах сиропу та таблеток.

РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ У ВИГЛЯДІ СИРОПУ ТА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ПЛЮЩА, МАТЕРИНКИ І ПЕЛАРГОНІЇ

5.1 Розробка сиропу на основі екстрактів плюща, материнки і пеларгонії

На основі досліджень ефективного співвідношення БАР, сформовано модель складу сиропу (Табл 5.1.1.)

Таблиця 5.1.1

Орієнтовний склад лікарської форми

Склад	Маса на 100 г
Материнки трави екстракту густого (5–15:1 екстрагент — етанол 70 % об/об, отриманого із материнки екстракту рідкого 1:1,5-2)	4 г
Спирт етиловий на розчинення екстрактів	8,973 г
Пеларгонії коренів екстракт сухий (4–7:1 екстрагент — етанол 10 % об/об)	0,007 г
Плюща листя екстракт сухий (4–8:1 екстрагент — етанол 30 % об/об)	0,02 г
Допоміжні речовини	До 100 г

Для вибору складу сиропу було заплановано сформулювати і дослідити зразки сиропу з різним вмістом ДР. На першому етапі досліджень було вивчено три групи ДР. Перелік якісних факторів та їх рівнів наведений в табл. 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

Досліджувані фактори

Фактор	Рівень фактора
А – підсолоджувачі	а ₁ – Цукровий сироп
	а ₂ – сорбітол, розчин, що не кристалізується
	а ₃ –Мальтит рідкий

Фактор	Рівень фактора
В – консервати	b ₁ – Ніпагін b ₂ – калій сорбат b ₃ – кислота сорбінова
С – коригувачі рН	c ₁ – кислота лимонна c ₂ – натрій гідрокарбонат c ₃ – калію бромід

Для підбору експериментів для вивчення трьох факторів сформували 27 серій дослідів з вмістом екстрактів та різним складом ДР.

Отримані сиропи контролювали за наступними фармако-технологічними показниками: смак, рН, густина та мікробіологічна чистота. Матриця планування експерименту та результати дослідження сиропу наведені в таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3

Трьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження сиропу

Номер серії	A	B	C	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅
1.	a ₁	b ₁	c ₁	4,5	6,5	1,42	10 ¹	0
2.	a ₁	b ₁	c ₂	4,3	6,7	1,4	10 ¹	0
3.	a ₁	b ₁	c ₃	4,4	6,4	1,41	10 ¹	0
4.	a ₁	b ₂	c ₁	4,5	5,5	1,43	10 ²	10 ¹
5.	a ₁	b ₂	c ₂	4,2	5,4	1,44	10 ²	10 ¹
6.	a ₁	b ₂	c ₃	4,3	5,3	1,4	10 ²	10 ¹
7.	a ₁	b ₃	c ₁	4,4	4,6	1,42	10 ²	10 ¹
8.	a ₁	b ₃	c ₂	4,3	4,4	1,42	10 ²	10 ¹
9.	a ₁	b ₃	c ₃	4,6	4,3	1,41	10 ²	10 ¹
10.	a ₂	b ₁	c ₁	4,2	5,2	1,41	10 ¹	0
11.	a ₂	b ₁	c ₂	4,2	5,5	1,38	10 ¹	0
12.	a ₂	b ₁	c ₃	4,1	5,0	1,36	10 ¹	0
13.	a ₂	b ₂	c ₁	4,3	4,8	1,39	10 ²	10 ¹
14.	a ₂	b ₂	c ₂	4,0	5,7	1,41	10 ¹	10 ¹

Трьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження сиропу

Номер серії	A	B	C	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅
15.	a ₂	b ₂	c ₃	4,0	6,0	1,4	10 ²	10 ¹
16.	a ₂	b ₃	c ₁	4,1	4,4	1,39	10 ²	10 ¹
17.	a ₂	b ₃	c ₂	4,2	6,0	1,37	10 ²	10 ¹
18.	a ₂	b ₃	c ₃	4,2	5,8	1,36	10 ¹	0
19.	a ₃	b ₁	c ₁	4,0	4,1	1,28	10 ¹	0
20.	a ₃	b ₁	c ₂	3,9	5,6	1,32	10 ¹	0
21.	a ₃	b ₁	c ₃	4,1	5,0	1,29	10 ¹	0
22.	a ₃	b ₂	c ₁	4,0	5,5	1,3	10 ²	10 ¹
23.	a ₃	b ₂	c ₂	4,2	5,4	1,31	10 ²	10 ¹
24.	a ₃	b ₂	c ₃	3,9	5,3	1,27	10 ²	10 ¹
25.	a ₃	b ₃	c ₁	3,8	3,2	1,28	10 ²	10 ¹
26.	a ₃	b ₃	c ₂	4,1	4,0	1,3	10 ²	10 ¹
27.	a ₃	b ₃	c ₃	3,8	3,6	1,29	10 ²	10 ¹

Примітки:

y₁ – смак;

y₂ – рН;

y₃ – густина, г/мл;

y₄ – кількість колоніє утворюючих організмів (ТАМС) в 1 мл;

y₅ – загальна кількість плісневих і дріжджевих організмів (ТУМС) в 1 мл;

Кожну серію давали на пробу фокус групі, що складалася із 22 добровольців віком від 15 до 43 років, для визначення смаку за 5-ти бальною шкалою після чого виводили середнє значення для кожної серії.

Після проведення дисперсійного аналізу даних експерименту було встановлено, що на смак сиропу із використанням екстрактів материнки, пеларгонії та плюща найбільше впливає тип підсолоджувача. Вплив підсолоджувачів на смак за оцінками респондентів відображала нерівність: цукровий сироп > сорбітол > мальтит рідкий (Рис 5.1.1)

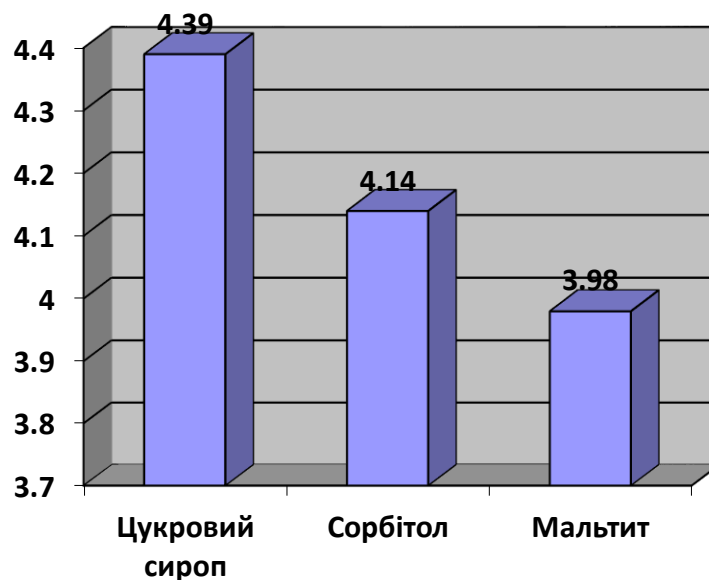


Рис. 5.1.1. Вплив підсолоджувачів на смак

Серед консервантів суттєвої різниці для респондентів не склали. Найбільше респондентам підійшли зразки до складу яких входив Ніпагін. Дещо нижчі показники мали зразки сиропів із вмістом калій сорбату та кислоти сорбінової (Рисунок 5.1.2).

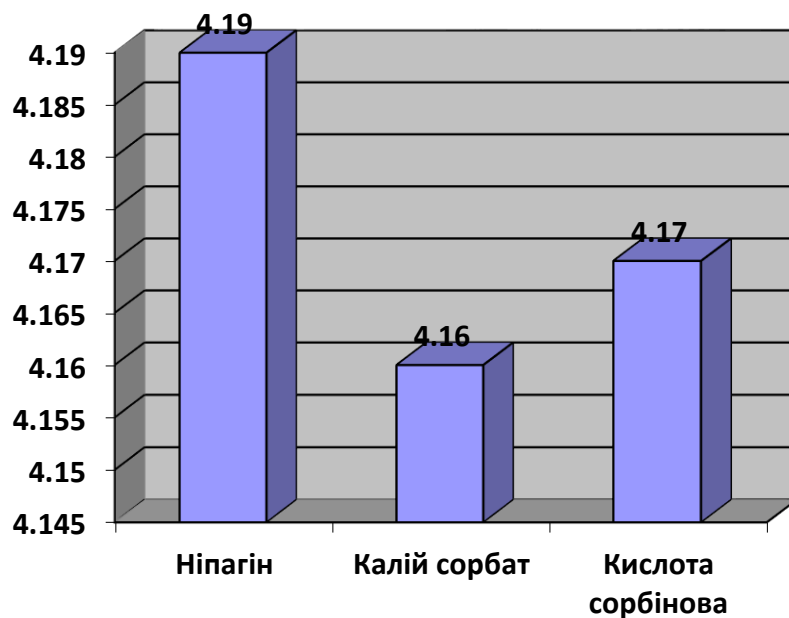


Рис. 5.1.2. Вплив консервантів на смак

Серед коригувачів рН серед всіх ДР респондентам найбільше подобалось найвності легко кислого смаку який досягався завдяки лимонній кислоті, дещо нижчі показники в натрій гідрокарбонату та калію броміду (Рисунок 5.1.3).

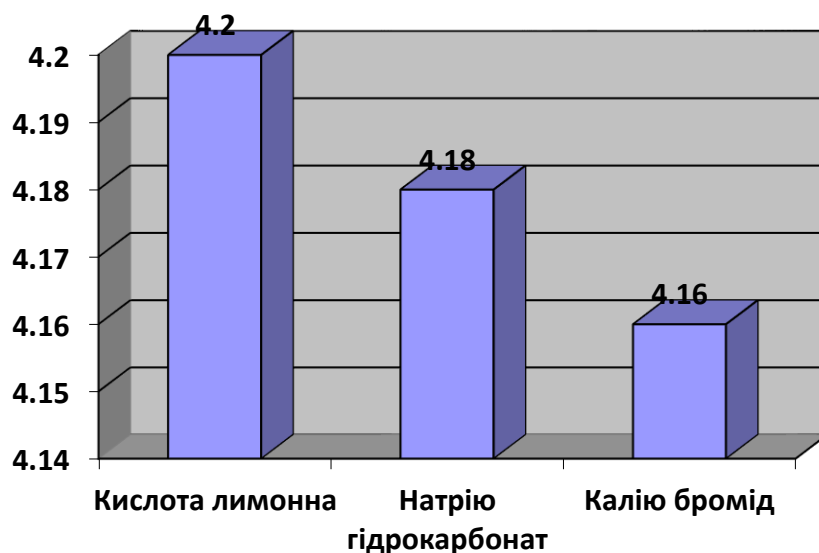


Рис. 5.1.3. Вплив коригувачів рН на смак

Найбільш наближені до нейтрального рН були зразки до складу яких входив цукровий сироп, дещо нижчі дані були у зразках із сорбітолом, більш кисле середовище було в сиропі на основі мальтиту (Рисунок 5.1.4).

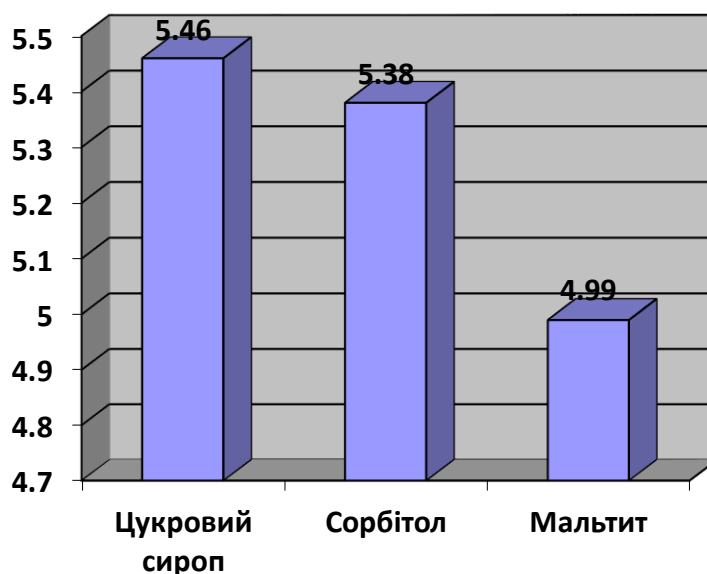


Рис. 5.1.4. Вплив підсолоджувачів на рН

Як видно з рис. 5.1.5, найменше на значення рН впливають ніпагін та калій сорбат, в свою чергу зразки в які корегувались з використанням кислоти сорбінової рН сиропу в середньому склали 4,48.

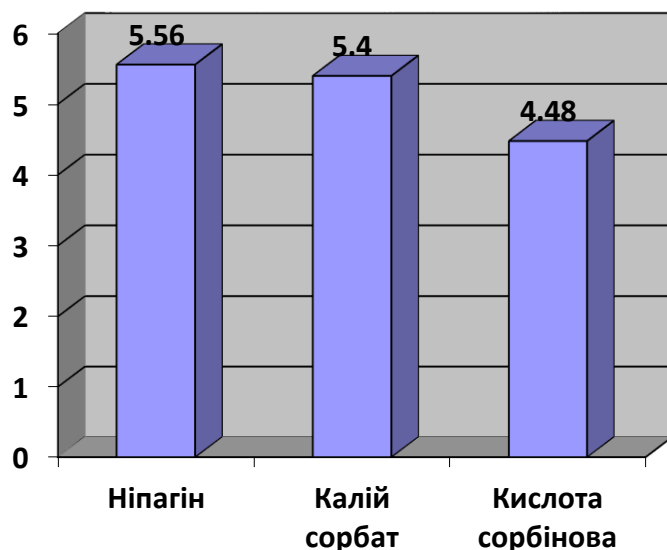


Рис. 5.1.5. Вплив консервантів на рН

Вивчено вплив корекції рН на характеристики «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Для зниження рН сиропу ми використовували кислоту лимонну для підтримки значення нижче 5 і нітрій гідрокарбонат для підтримки значень вище 5. Калій бромід використовували для вивчення зразків без використання корекції рН (Рисунок 5.1.6).

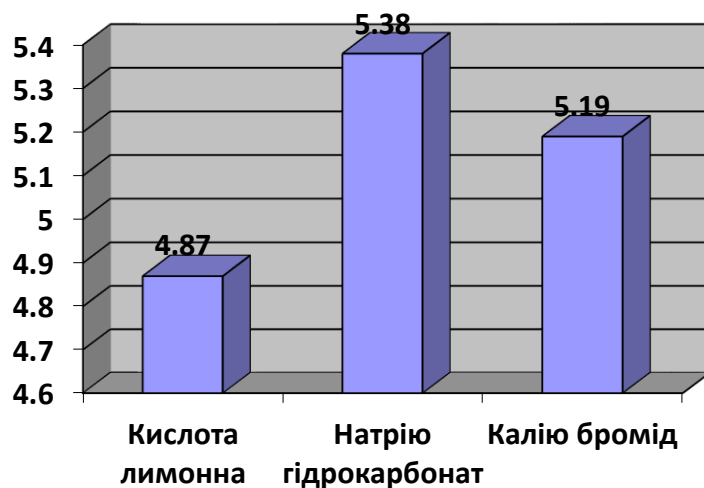


Рис. 5.1.6. Вплив коригувачів рН на рН

Як показано на рисунку 5.1.7 середня густина зразків із використання сиропової основи як цукор і сорбітол є майже однаковими, дещо нижчу густину показали зразки із мальтитом.

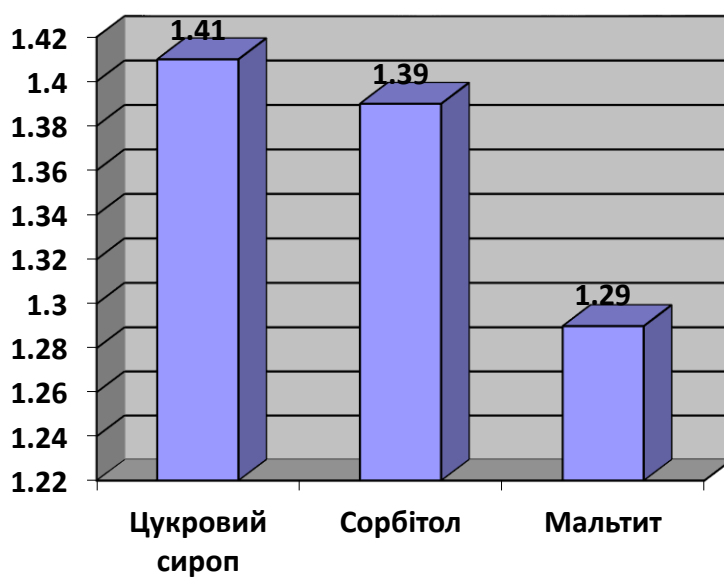


Рис. 5.1.7. Вплив підсолоджувачів на густину

Додавання консервантів практичного на густину не впливало (Рисунок 5.1.8).

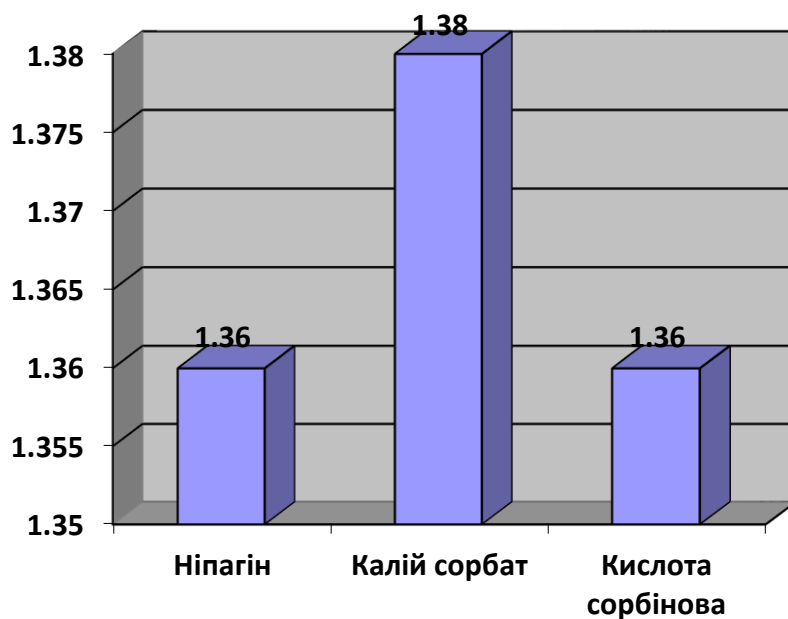


Рис. 5.1.8. Вплив консервантів на густину

Середня густина зразків із лимонною кислотою склала 1,37 мг/мл, із натрієм карбонатом 1,8 мг/мл і калієм бромідом 1,35 мг/мл. (Рисунок 5.1.9)

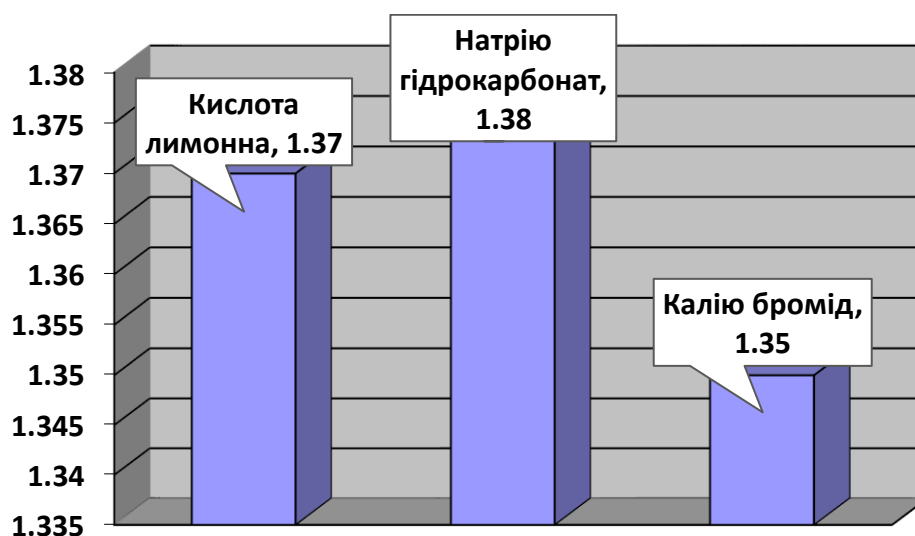


Рис. 5.1.9. Вплив коригувачів рН на густину

На мікробіологічну чистоту впливав лише один фактор, а саме вибір консерванту. Найкраще себе продемонстрував ніпагін.

Наступним етапом експерименту було визначення оптимальних кількостей ДР, які використовуються для отримання сиропу. Для цього вивчали кількість ніпагіну (x_1) та кількість калію броміду (x_2).

Кожен досліджуваний фактор досліджували на 3 рівнях (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Досліджувані фактори кількостей допоміжних речовин

Фактори	Інтервал варіювання (Δx_i)	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка „- α ”	Ниж – ній „-”	Основ – ний „0”	Верх – ній „+”	Верхня зіркова точка „+ α ”
x_1 – кількість ніпагіну, г	0,25	0,3299	0,5	0,75	1,0	1,17
x_3 – Тривалість змішування, хв	5,0	1,6	5	10	15,0	18,4
x_2 – кількість калію броміду, г	0,25	0,579	0,75	1,0	1,25	1,42

Було реалізовано 4 досліді в 3-ох повторях. Матриця планування експерименту і їх результати по основних фармако-технологічних показниках подано у таблиці 5.1.5.

Таблиця 5.1.5

Матриця планування та результати експерименту при вивченні оптимального складу сиропу «ПЕЛІАРМАТ-ПЛЮЩ»

Серія	x_1	x_2	x_3	y_1^*	y_2^*	y_3^*	y_4^*	y_5^*
1.	0,75	10	1,42045	4,40	6,37	1,40	10^1	0
2.	0,75	18,409	1	8,27	6,23	1,39	10^1	0
3.	0,75	10	1	9,23	6,40	1,41	10^1	0
4.	0,5	5	1,25	5,80	6,17	1,40	10^1	10^1
5.	0,75	10	1	4,93	6,40	1,38	10^1	0
6.	1	15	0,75	5,43	6,43	1,39	10^1	0
7.	0,5	15	0,75	6,20	6,23	1,41	10^1	10^1
8.	0,75	10	1	7,53	6,17	1,41	10^1	0
9.	0,75	10	1	8,63	6,37	1,40	10^1	0
10.	0,329552	10	1	7,33	6,47	1,41	10^1	0

**Матриця планування та результати експерименту при вивченні
оптимального складу сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»**

Серія	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁ *	y ₂ *	y ₃ *	y ₄ *	y ₅ *
11.	0,5	5	0,75	6,13	6,32	1,40	10 ¹	0
12.	0,75	1,59104	1	7,57	6,43	1,41	10 ¹	0
13.	0,5	15	1,25	3,30	6,27	1,41	10 ¹	10 ¹
14.	1,17045	10	1	4,57	6,37	1,41	10 ¹	0
15.	0,75	10	0,579552	4,47	6,30	1,40	10 ¹	0
16.	1	5	1,25	6,40	6,33	1,39	10 ¹	0
17.	1	5	0,75	5,87	6,33	1,41	10 ¹	0
18.	0,75	10	1	8,17	6,40	1,40	10 ¹	10 ¹
19.	1	15	1,25	8,97	6,27	1,38	10 ¹	0
20.	0,75	10	1	8,87	6,17	1,41	10 ¹	0
Примітки: y ₁ – смак; y ₂ – рН; y ₃ – густина, г/мл; y ₄ – кількість колоніє утворюючих організмів (ТАМС) в 1 мл; y ₅ – загальна кількість плісневих і дріжджових організмів (ТУМС) в 1 мл;								

Ми визначали умови однорідності шляхом обчислення критерію Корхена (Таблиці 5.1.6.). Для відгуку мікробіологічна чистота додавання допоміжних речовин не впливало на якість, для решти відгуків визначили що система є однорідна оскільки $G_{розрах} < G_{табл}(0,3894)^*$

Примітка: Рівень значимості $\alpha=0,05$

Таблиця 5.1.6

Дисперсія дослідження відгуків сиропу

Відгуки	Построкова дисперсія	Критерій Корхена ($G_{розрах}$)	Дисперсія досліду
y ₁ – смак;	1,05	0,156	0,053
y ₂ – рН;	0,406	0,156	0,02
y ₃ – густина, г/мл;	0,011	0,083	0,01
y ₄ – кількість колоніє утворюючих організмів (ТАМС) в 1 мл;	0	н/п	0

у ₅ – загальна кількість плісневих і дріжджевих організмів (ТУМС) в 1 мл;	0	н/п	0
--	---	-----	---

Для вивчення кількісних факторів використовували симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку.

Модель другого порядку для трьох факторів мала вигляд:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3$$

Після чого побудовано матрицю розширеного плану (Таблиця 4.1.7).

Таблиця 4.1.7

Матриця розширеного плану дослідження сиропу ПЕЛАРМАТ ПЛЮЩ

Відгук	Номер досліджу	x1	x2	x3	x1x2	x1x3	x2x3	x1x2x3	Уекспер	Урознр	Δу	Δу ²
у ₁ – смак;		-	-	-	+	+	+	-	8,8	8,20	0,60	0,36
		+	-	-	-	-	+	+	8,2	8,48	0,28	0,08
		-	+	-	-	+	-	+	9,1	8,90	0,20	0,04
		+	+	-	+	-	-	-	8,5	8,63	0,13	0,02
		-	-	+	+	-	-	+	8,6	9,18	0,58	0,33
		+	-	+	-	+	-	-	8,4	8,90	0,50	0,25
		-	+	+	-	-	+	-	8,9	8,48	0,43	0,18
		+	+	+	+	+	+	+	9	8,75	0,25	0,06
у ₂ – рН;		-	-	-	+	+	+	-	6,43	0,03	0,00	6,43
		+	-	-	-	-	+	+	6,28	0,15	0,02	6,28
		-	+	-	-	+	-	+	6,28	0,05	0,00	6,28
		+	+	-	+	-	-	-	6,43	0,26	0,07	6,43
		-	-	+	+	-	-	+	6,28	0,09	0,01	6,28
		+	-	+	-	+	-	-	6,43	0,04	0,00	6,43
		-	+	+	-	-	+	-	6,43	0,11	0,01	6,43
		+	+	+	+	+	+	+	6,28	0,15	0,02	6,28

Відгук	Номер досліджу	x1	x2	x3	x1x2	x1x3	x2x3	x1x2x3	Уекспер	Урознр	Δу	Δу ²
Уз – густин а, г/мл;		-	-	-	+	+	+	-	1,40	0,01	0,00	1,40
		+	-	-	-	-	+	+	1,40	0,01	0,00	1,40
		-	+	-	-	+	-	+	1,40	0,00	0,00	1,40
		+	+	-	+	-	-	-	1,40	0,01	0,00	1,40
		-	-	+	+	-	-	+	1,40	0,01	0,00	1,40
		+	-	+	-	+	-	-	1,40	0,00	0,00	1,40
		-	+	+	-	-	+	-	1,40	0,02	0,00	1,40
		+	+	+	+	+	+	+	1,40	0,01	0,00	1,40

Проводили перевірку статистичної значимості коефіцієнтів (критерій Стьюдента ($t_{0,05} = 2,12$; $f = 16$), та адекватності моделей (критерій Фішера $F - (F_{0,05;3;4} = 9,12)$).

Аналіз рівняння регресії смаку сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» виявились адекватними ($F_{\text{експ.}} = 7,65$, $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$). Вплив факторів на смак сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» описується рівнянням регресії:

$$y_1 = 8,6875 + 0,1375 x_3 - 0,2125 x_2x_3 + 0,1375 x_1x_2x_3$$

Для відображення впливу кількості ніпагіну в залежності від інших факторів на показники смаку сиропу будували однофакторні залежності (рис. 5.1.10).

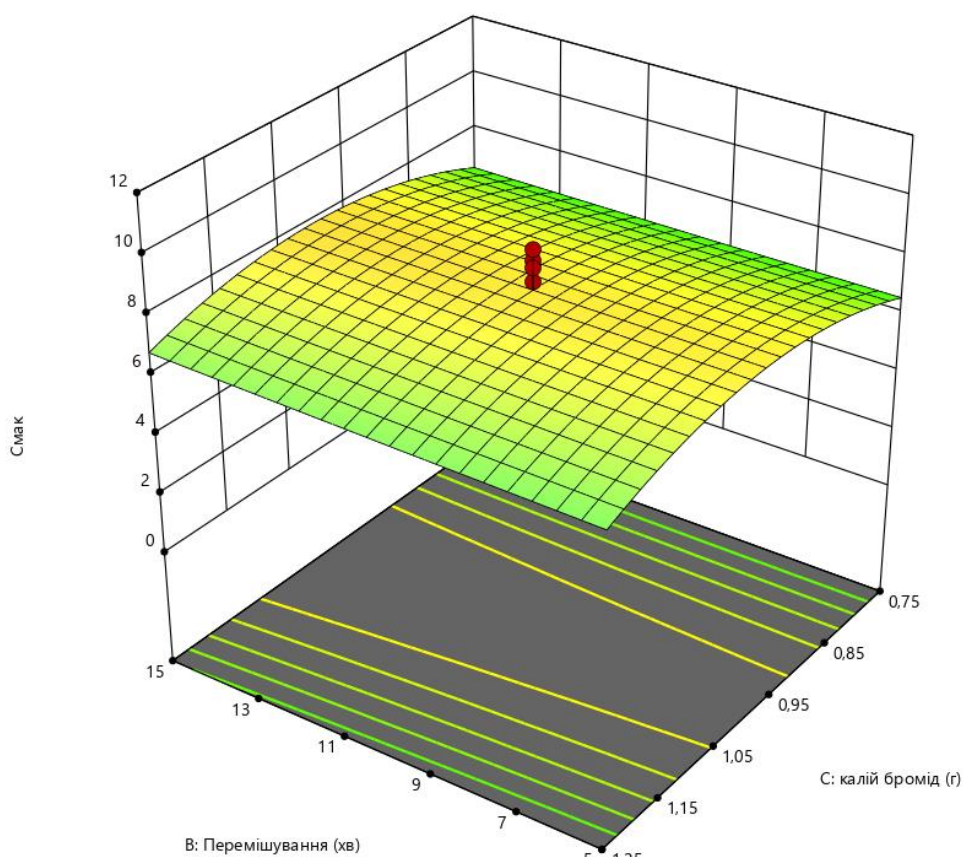


Рис. 5.1.10 Вплив кількості ніпагіну на смак сиропу «ПЕЛАРМАТ ПЛЮЦ»

Найкращий смак сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЦ» припадає на основні кількості ніпагіну в 0,75 г. Також можна замітити тенденцію, при збільшенні тривалості перемішування, що сприяє кращій розчинності ніпагіну негативно впливає на смакові якості препарату.

Вплив кількості калій броміду на смак сиропу зображено на рис. 5.1.11.

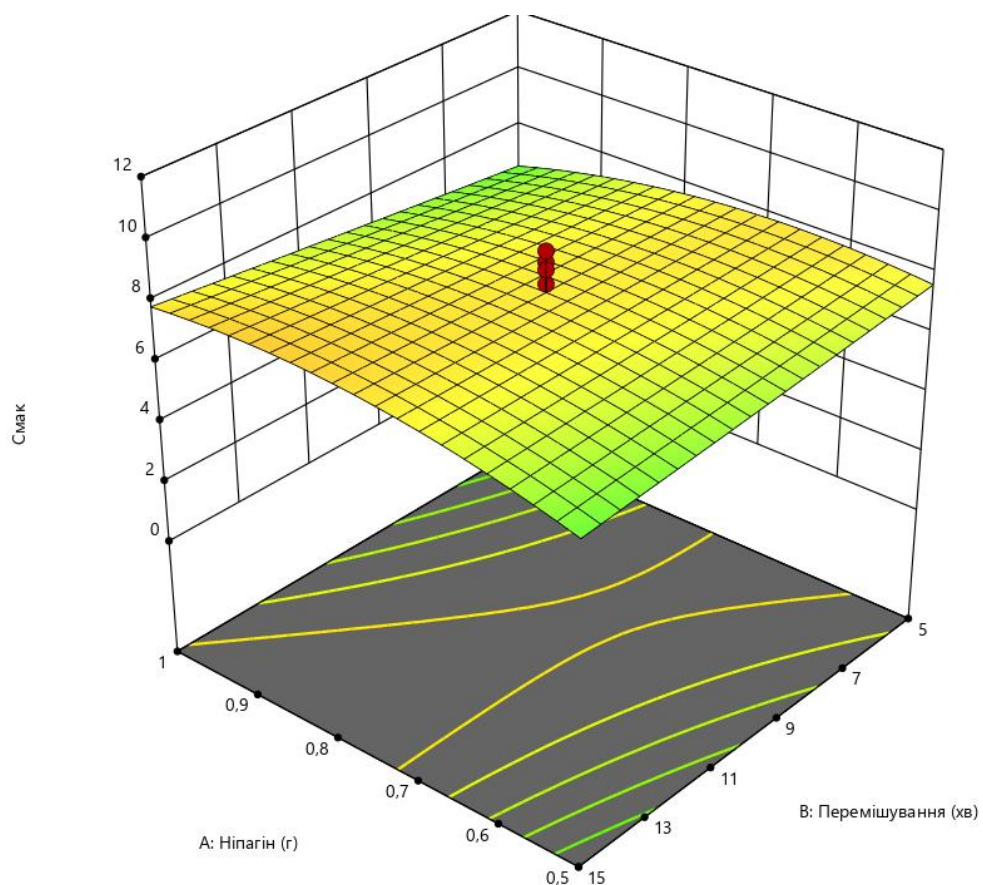


Рис. 5.1.11. Вплив кількості калію броміду на смак сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Калій бромід добре розчинний компонент, тому на фактор смаку при перемішуванні більше впливає розчинність ніпагіну. Найоптимальніші кількості калію броміду в районі 1,0 г.

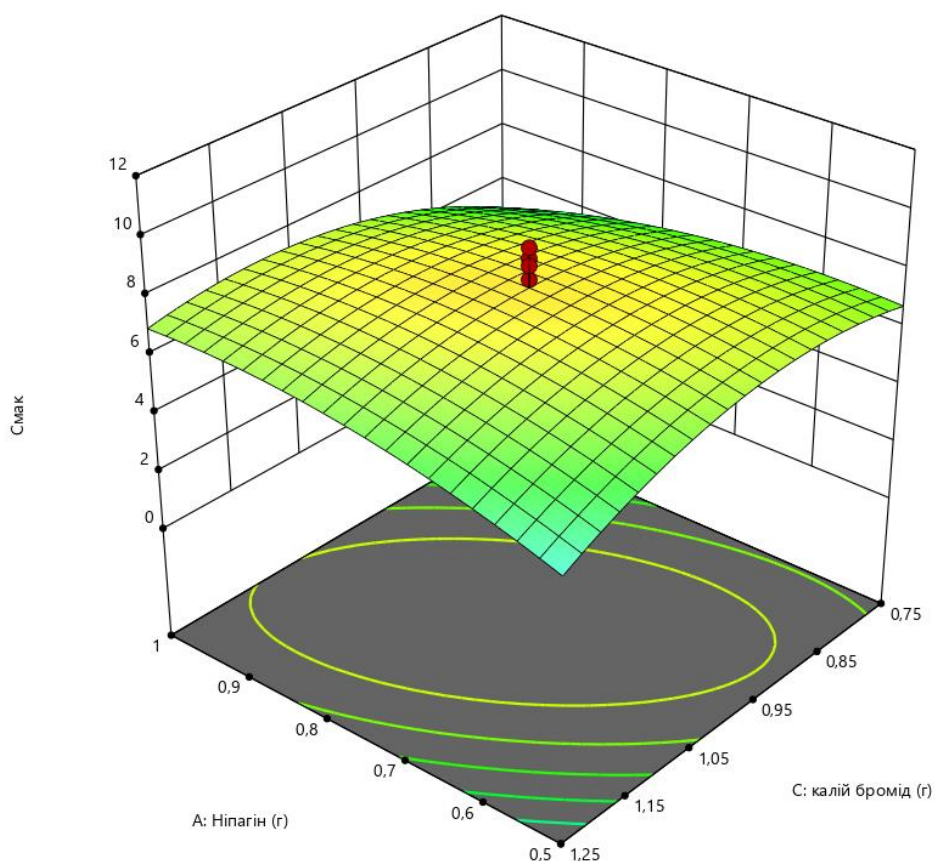


Рис. 5.1.12. Вплив часу змішування компонентів на смак сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

В загальній картині вплив перемішування на смак є мінімальним серед всіх факторів. Важливими моментам слід відзначити, що при недостатніх тривалостях перемішування, ніпагін і калій бромід не встигають максимально розчинитися, що впливає на смакові якості препарату.

Методом «крутого сходження» аналізу рівнянь регресії було визначено оптимальні кількості досліджуваних ДР.

Це дозволило запропонувати оптимальний склад АФІ та ДР на флакон сиропу, наведений у табл. 5.1.8.

Таблиця 5.1.8

Оптимальний склад сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Діючі речовини	Функціональне призначення	г
Густий екстракт материнки	діюча речовина	4
Сухий екстракт пеларгонії	діюча речовина	0,007
Сухий екстракт плюща	діюча речовина	0,02
Допоміжні речовини	Функціональне призначення	г
Спирт етиловий 96%	розчинник для екстрактів	8,973
Ніпагін	консервант	0,5
Калію броміду	заспокійливе (не впливає на значення рН)	1,0
Цукровий сироп	підсолоджувач	85,5 (до 100 г)
Маса сиропу		100,0

Визначені оптимальні кількості ДР забезпечували задовільні фармако-технологічні показники сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» відповідно до фармакопейних вимог, а використання методів математичного планування експерименту дозволило отримати дані для подальших етапів фармацевтичної розробки сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

5.2.1. Масштабування та контроль якості сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

На підставі сучасних фармакопейних вимог спільно з аналітичною лабораторією АТ «Галичфарм» досліджено наступні показники якості таблеток: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Густина», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення». У додатку Ж приведено проєкти специфікацій МКЯ на сироп «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

На основі проведених досліджень була розроблена технологічна схема одержання сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», яка складається із тринадцяти технологічних стадій. На основі проведеної роботи розроблено технологічний регламент виробництва сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» (додаток З).

Блок-схема виробництва сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» представлена на рис. 5.2.1.





Рис. 5.2.1 Блок-схема технологічного процесу отримання сиропу

ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ

В реактор самопливом, по індикатору процесу з вимірювачем рівня, завантажують необхідну кількість води очищеної. Вмикають мішалку, в оболонку реактора подають технічну пару і воду очищену в реакторі нагрівають до визначеної температури. Через завантажувальний люк реактор, за допомогою вакууму, поступово завантажують регламентовану кількість цукру-рафінаду. Закривають завантажувальний люк, при постійному перемішуванні суміш нагрівають до температури кипіння і кип'ятять протягом регламентованого часу. Сироп охолоджують до відповідної температури. Апаратник відбирає пробу цукрового сиропу на аналіз за показником «Густина» цукрового сиропу згідно НД ПК. Вмикають якірну мішалку і при перемішуванні проводять нагрівання сиропу В реактор з приготовленим цукровим сиропом завантажують вручну, через люк, за допомогою совка наявну кількість калію броміду.

В реактор за допомогою вакуума завантажують необхідну кількість етанолу, подають регламентовану кількість густого екстракту материнки, за допомогою совка через люк подають пеларгонії екстракт сухий та плюща екстракт сухий, включають мішалку і вміст перемішують. Відбирають пробу для проміжного контролю відповідно до НД ПК. Суміш подають в реактор з приготованим сиропом і перемішують упродовж регламентованого часу. Отриманий ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп через мішечний фільтр передають у вільний реактор. Ввімкнувши якірну мішалку, сироп перемішують.

Апаратник відбирає згідно інструкції пробу сиропу нерозфасованого і передає хіміку ВКЯ для контролю показників відповідно до НД ПК. При отриманні позитивного висновку - ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп подають у буферну ємкість машини розливу

Під час процесу фасування у флакони проводиться контроль показників якості закривання флаконів та контроль об'єму вмісту у флаконі відповідно до інструкцій. Після закінчення розфасовки партії препарату, вкладають в картонну коробку необхідну кількість флаконів та маркувальну етикетку з відповідним маркуванням.

Етикетування флаконів проводять згідно інструкції на автоматі етикетувальному для наклеювання етикеток. Наклеюють самоклеючу етикетку, на яку додатково наноситься номер серії та дата закінчення терміну придатності. В процесі етикетування стежать за чіткістю і правильністю нанесення маркування, положенням друку, висотою та товщиною друку, цілісністю етикетки та якісним прикріпленням.

Проетикетовані банки подають на упаковку в пачки і групові коробки. Кожну банку разом з інструкцією для медичного застосування вкладають в пачку, контролюючи при цьому, чи не випадає банка з пачки. Перед пакуванням у групові коробки на пачки і етикетки групової упаковки наносять нумератором номер серії і дату закінчення терміну придатності. Контроль встановлення штампу на пачки і етикетки групової упаковки та реєстрація цього контролю проводиться згідно інструкції.

Відповідну кількість пачок вкладають в групову коробку, додають ярлик пакувальника; короб обклеюють стрічкою клеючою і наклеюють етикетку групової упаковки. В процесі пакування слідкують за якістю нанесення маркування на етикетку групової упаковки, за комплектністю групової коробки, якістю і кількістю коробок для групової упаковки.

5.2.2. Вибір раціонального пакування, вивчення стабільності сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» у процесі зберігання

Під час дисертаційних досліджень по розробці потенційної лікарської форми сироп «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», велика увага приділялась підбору типу первинної упаковки. Матеріали пакування повинні забезпечувати якість готового лікарського засобу в процесі зберігання.

Обраний тип пакування є стандартним для даної лікарської форми. Лікарський засіб фасують по 100 мл у флакони скляні. Флакони закривають кришками закупорювально-нагвинчувальними з контролем першого відкриття. Флакони скляні виробництва фірми Stoelzle Union sro, Чехія, належать до III класу по гідролітичній стійкості з підтвердженням фірми-виробника можливості їх використання для фасування лікарських засобів.

Велика увага приділялась також герметичності закупорювання потенційної лікарської форми. Герметичність кришок закупорювально-нагвинчувальних з контролем першого відкриття виробництва фірми HEINLEIN PLASTIK TECHNIK, GmbH, Німеччина, підтверджено в процесі контролю укупорених флаконів на відповідність вимогам специфікації на проміжну продукцію при напрацюванні дослідно-промислових серій.

Дана форма упаковки дозволяє забезпечити належне зберігання лікарського засобу і гарантувати стабільність його якості протягом терміну придатності. Флакони із сиропом «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» досліджували за описом, ідентифікація, рН, густина, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Укупоренні флакони, закладені на зберігання при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %. Спостереження триває 2 роки, з періодичністю досліджень – кожні 3 місяці. Результати вивчення стабільності наведені у табл. 5.2.2. За результатами вивчення стабільності рекомендовані умови зберігання сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» при температурі не вище 25 °C складає 1 рік у закритому флаконі.

Таблиця 5.2.2.

**Результати аналізу сиропу «ПЕЛАРМАТ ПЛЮЩ» в процесі довгострокового зберігання при температурі
25 ± 2 °С та відносній вологості 60 ± 5 %**

Показник якості	Вимоги проєкту МКЯ	Результати аналізу						
		Початкові	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяців
Опис	Від жовтувато-коричневого до бурого кольору рідина із характерним запахом тимолу/кварвакролу	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація:								
<i>Плюща листя екстракт</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину, повинна бути пляма, що відповідає положенню і кольору розчину порівняння гедерозиду	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.
<i>Материнки трави екстракт</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину, повинні бути піки що співпадають за часом утримування з піками тимолу/карвакролу розчину порівняння	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.
<i>Пеларгонії очиткової екстракт</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину, на рівні	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.

Показник якості	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу						
		Початкові	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяців
	розчину порівняння скополітину видима яскрава флюоресцентна зона скополітину							
<i>Етанол</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину, отриманого при дослідженні кількісного вмісту, час затримки піку етанолу (+/-5%) повинен співпадати із піком часу затримки етанолу розчину порівняння	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.	Підтв.
рН	5,5-6,5	6,2	6,2	6,2	6,1	6,1	6,0	5,9
Густина	1,38 – 1,42 г/мл	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Маса, що витягається	Не менше 100 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Загальне число дріжджових і	Не більше 10 ⁴ КУО в 1 мл Не більше 10 ² КУО в 1 мл	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Показник якості	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу						
		Початкові	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяців
плісневих грибів (ТУМС) Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі <i>Salmonella</i> <i>Escherichia coli</i>	Не більше 10^2 КУО в 1 мл Відсутньо Відсутньо							
Кількісне визначення:								
<i>Танінин</i>	Контролюється в АФІ Не менше 0,14%	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п	н/п
<i>Тимол і карвакрол</i>	Не менше 0,03 мг в 1 г	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04
<i>Глікозиди</i>	Не менше 0,35 мг в 1 г	0,65	0,65	0,65	0,64	0,63	0,63	0,61
<i>Калію броміду</i>	0,95%-1,05%	1,01	1,01	1,01	1,01	1,0	1,0	0,99

5.3. Розробка оптимального складу, технології та вибір допоміжних речовин для отримання таблеток ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ

Враховуючи, що при густині 1,4 г/мл разова доза сиропу для дорослого складає 10+/-2мл, що в перерахунку вміст екстрактів у таблетці повинен скласти:

- Коріння пеларгонії очиткової екстракт сухий – 0,00286 г
- Листя плюща звичайного екстракт сухий – 0,001 г
- Трави материнки екстракт густий – 0,57 г

Вибір допоміжних речовин проводили за трьома факторами із трьома рівнями: цукрові наповнювачі, наповнювачі на основі мікроцелюлози, розпушувачі які наведені в табл. 5.3.1.

Таблиця 5.3.1

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу і технології таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Фактор	Рівень фактора
А – наповнювачі на основі цукрів	a ₁ – лактоза моногідрат a ₂ – фарматоза 11 a ₃ – сорбіт
В – наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	b ₁ – МКЦ 101 b ₂ – МКЦ 12 b ₃ – Vitocel
С – розпушувачі	c ₁ – крохмаль картопляний c ₂ – натрій кроскармелоза c ₃ – аеросил

Із обраних ДР сформовано зразки для вивчення за п'ятьма фізико-фармацевтичними показниками: однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність таблеток, розпадання таблеток, вологопоглинання.

Таблиця 5.3.2

**Трьохфакторний експеримент та результати дослідження
таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»**

Номер серії	A	B	C	y ₁	y ₁ '	y ₁ ''	y ₂	y ₂ '	y ₂ ''	y ₃	y ₃ '	y ₃ ''	y ₄	y ₄ '	y ₄ ''	y ₅	y ₅ '	y ₅ ''
1.	a ₁	b ₁	c ₁	1,87	1,9	1,93	57	55	52	0,29	0,24	0,28	6	6	7	4,37	4,17	4,2
2.	a ₁	b ₁	c ₂	1,89	1,93	1,96	96	91	94	0,31	0,35	0,34	11	12	13	3,11	4,11	3,5
3.	a ₁	b ₁	c ₃	1,28	1,22	1,16	80	86	88	0,26	0,28	0,25	13	12	11	3,65	3,32	3,48
4.	a ₁	b ₂	c ₁	1,36	1,46	1,4	87	80	82	0,3	0,3	0,32	10	11	12	3	3,11	3,07
5.	a ₁	b ₂	c ₂	1,6	1,68	1,62	64	66	62	0,27	0,23	0,2	24	27	25	5,03	4,8	4,85
6.	a ₁	b ₂	c ₃	3,6	3,66	3,1	90	97	96	0,1	0,13	0,15	32	30	31	3,76	3,34	3,42
7.	a ₁	b ₃	c ₁	2,5	2,48	2,52	67	62	63	0,13	0,18	0,15	19	14	15	4,63	4,24	4,45
8.	a ₁	b ₃	c ₂	2,44	2,32	2,4	59	53	55	0,17	0,22	0,2	15	16	17	4,88	4,27	4,65
9.	a ₁	b ₃	c ₃	3,8	3,9	3,85	59	52	53	0,6	0,55	0,61	9	7	6	4,46	4,38	4,28
10.	a ₂	b ₁	c ₁	2	2,1	2,05	34	33	36	0,35	0,42	0,37	11	12	12	3	3,4	3,2
11.	a ₂	b ₁	c ₂	3,7	3,8	3,81	42	49	46	0,55	0,56	0,54	12	12	12	5,22	5,4	5,18
12.	a ₂	b ₁	c ₃	4,52	4,45	4,5	70	74	71	0,49	0,49	0,5	12	11	9	4,92	5,12	5,08
13.	a ₂	b ₂	c ₁	1,84	1,76	1,85	33	36	38	0,82	0,87	0,85	21	20	19	3,9	3,84	3,9
14.	a ₂	b ₂	c ₂	2,9	2,82	2,86	35	37	36	0,73	0,72	0,74	22	24	18	3,28	3,54	3,35
15.	a ₂	b ₂	c ₃	3,73	3,75	3,8	51	54	52	0,77	0,7	0,73	16	18	15	4,32	4,12	4,2
16.	a ₂	b ₃	c ₁	1,13	1,12	1,15	44	46	48	0,69	0,69	0,7	14	15	16	4,46	4,11	4,2
17.	a ₂	b ₃	c ₂	4,45	4,54	4,5	54	52	56	0,46	0,5	0,52	10	11	9	4,13	3,93	4,05
18.	a ₂	b ₃	c ₃	1,6	1,64	1,6	43	46	45	0,62	0,67	0,65	16	15	15	4,9	4,87	4,6
19.	a ₃	b ₁	c ₁	2,59	2,62	2,63	55	57	56	0,73	0,74	0,7	19	20	21	3,8	4,1	4,2
20.	a ₃	b ₁	c ₂	3,66	3,59	3,62	48	44	42	0,67	0,6	0,62	18	18	17	3,6	3,4	3,5
21.	a ₃	b ₁	c ₃	1,13	1,17	1,14	48	44	47	0,58	0,56	0,5	14	15	18	5,69	5,11	5,42
22.	a ₃	b ₂	c ₁	4,52	4,44	4,5	60	63	63	0,39	0,4	0,4	9	9	11	5,13	4,93	5,08
23.	a ₃	b ₂	c ₂	1,68	1,74	1,72	33	36	38	0,52	0,55	0,57	16	15	14	4,28	4,46	4,37
24.	a ₃	b ₂	c ₃	2,69	2,72	2,71	55	58	59	0,63	0,64	0,63	20	19	21	4,28	4,52	4,62
25.	a ₃	b ₃	c ₁	3,9	3,89	3,85	46	47	47	0,6	0,6	0,59	16	14	15	4,38	4,26	4,12
26.	a ₃	b ₃	c ₂	1,3	1,47	1,4	38	34	39	0,79	0,73	0,74	16	11	12	4,32	4,57	4,8
27.	a ₃	b ₃	c ₃	4,52	4,45	4,5	50	54	52	0,59	0,56	0,58	10	11	9	5,03	4,95	5,08

Номер серії	A	B	C	y_1	y_1'	y_1''	y_2	y_2'	y_2''	y_3	y_3'	y_3''	y_4	y_4'	y_4''	y_5	y_5'	y_5''
Примітки: y_1 і y_1' – однорідність маси, %; y_2 і y_2' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_3 і y_3' – стираність таблеток, %; y_4 і y_4' – розпадання таблеток, хв; y_5 , y_5' – вологопоглинання, %.																		

Серед розпушувачів найменше значення стандартного відносного відхилення (СВВ) таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» забезпечували крохмаль картопляний та натрій кроскармелоза (середнє значення 0,66 %), таблетки з аеросилом показали дещо вище відхилення – 0,84 %.

Вплив наповнювачів на основі цукрів на однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» відображала нерівність: лактоза моногідрат (СВВ 0,61 %) > сорбіт (СВВ 0,76 %) > фарматоза 11 (СВВ 0,79 %).

У випадку використання наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози найкращі результати щодо однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» було отримано при використанні МКЦ 12 (СВВ 0,63 %). Таблетки з МКЦ 101 демонстрували значення СВВ 0,71 %, Vitocel (СВВ 0,81 %).

Стійкість таблеток до роздавлювання суттєво відрізнялась в залежності від складу ДР. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання показано на рис. 5.3.1.

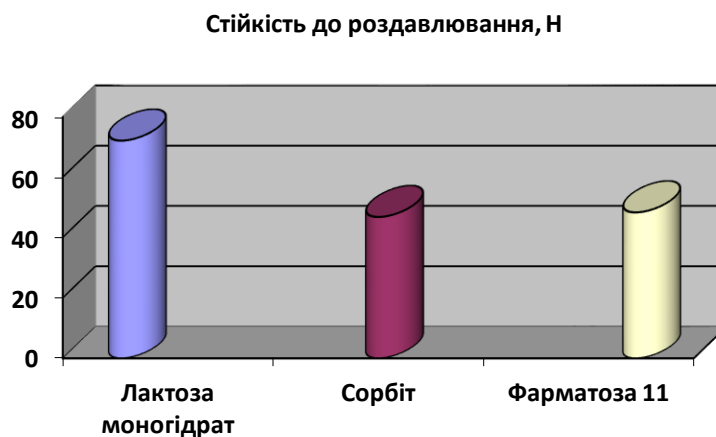


Рис. 5.3.1. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання

Як видно з рис. 5.3.1 найбільш стійкі до роздавлювання таблетки отримували при використанні лактози моногідрату, їм поступалися таблетки з фарматозою 11 та сорбіту.

Вплив природи мікрокристалічної целюлози на стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання показано на рис. 4.3.2.

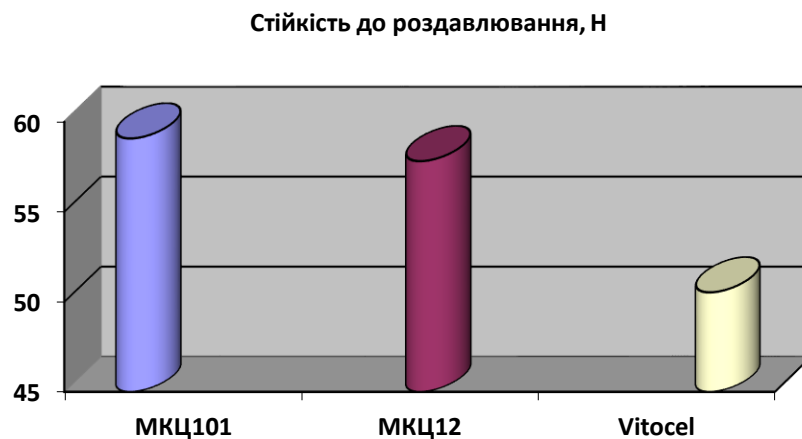


Рис. 5.3.2. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання

Аналіз даних показав, що ранжований ряд переваг для вивчених речовин за впливом на стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання мав наступний вигляд: МКЦ 101 > МКЦ 12 > Vitocel.

Серед розпушуючих речовин найбільшу стійкість таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання забезпечував аеросил (62 Н). Для таблеток з крохмалем картопляним стійкість до роздавлювання характеризувалася середнім значенням на рівні 53,59 Н, з натрій карбоксимелозою 51,81 Н. (рис. 5.3.3.).



Рис. 5.3.3. Вплив розпушувачів на стійкість таблеток
«ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання

Аналіз впливу ДР на стираність таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» показав, що найкращі результати отримували при використанні лактози моногідрату, найгірші показники – сорбіту, та фарматози 11 (рис. 5.3.4.).

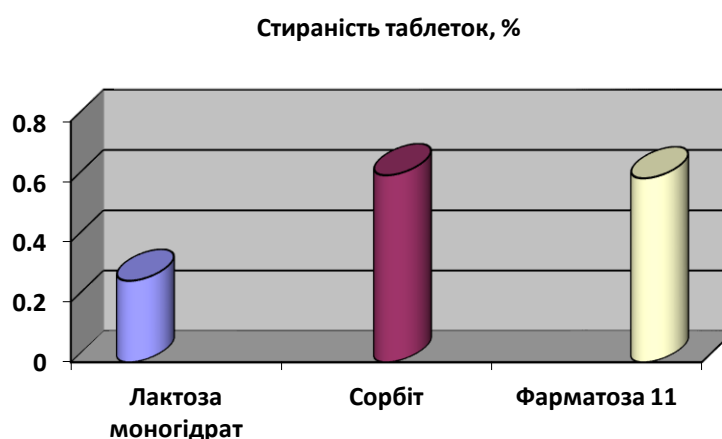


Рис. 5.3.4. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стираність
таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стираності таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» отримували при використанні, гірші показники продемонстрували МКЦ 12 та МКЦ 101 Vitocel (рис. 5.3.5).

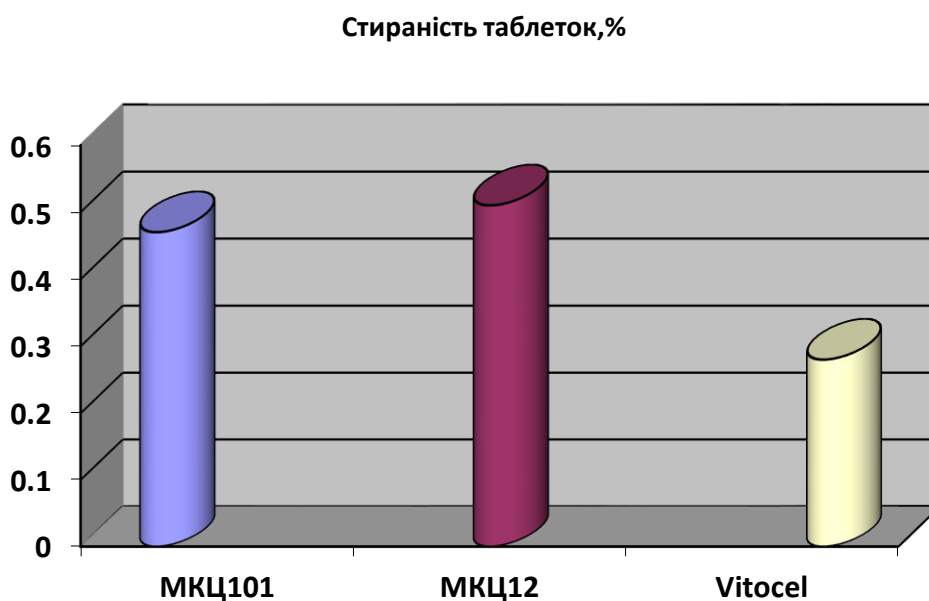


Рис. 5.3.5. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стираність таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

При вивченні впливу ДР на основі цукрів було встановлено, що суттєвої різниці на розпад таблеток, не впливали і всі зразки володіють приблизно однаковим середнім часом розпаду. Зразки на основі лактози моногідрат володіли середнім значенням 15,2 хв) і сорбітом (15,13 хв). Дещо швидше розпадалися таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» з фарматозою 11 (14,7 хв) (рис. 5.3.6).

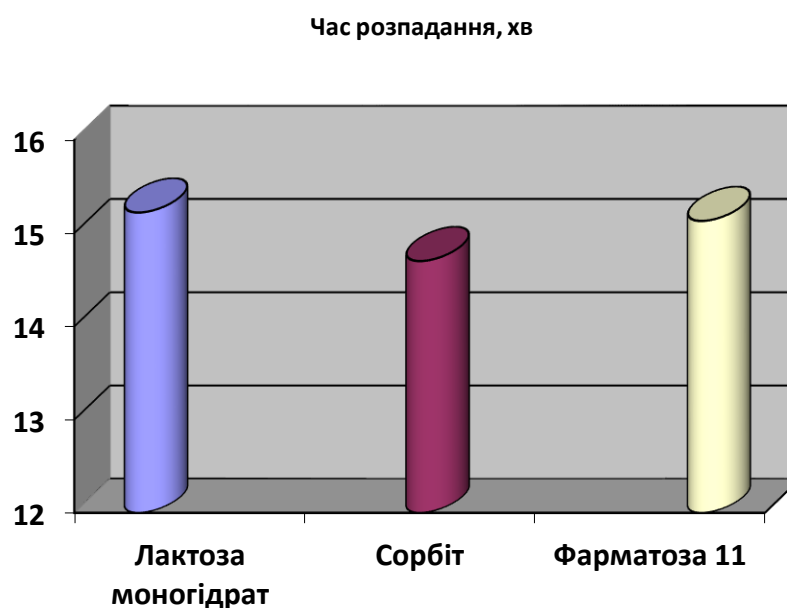


Рис. 5.3.6. Вплив ДР на основі цукрів на розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Вивчені зразки мікрокристалічної целюлози мали довший час розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». За швидкістю розпадання таблеток Vitocel мав суттєву перевагу (13,07 хв) над МКЦ 12 (18,85 хв), а також МКЦ 101, що забезпечувала розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» впродовж 15,7 хв (рис. 5.3.7).

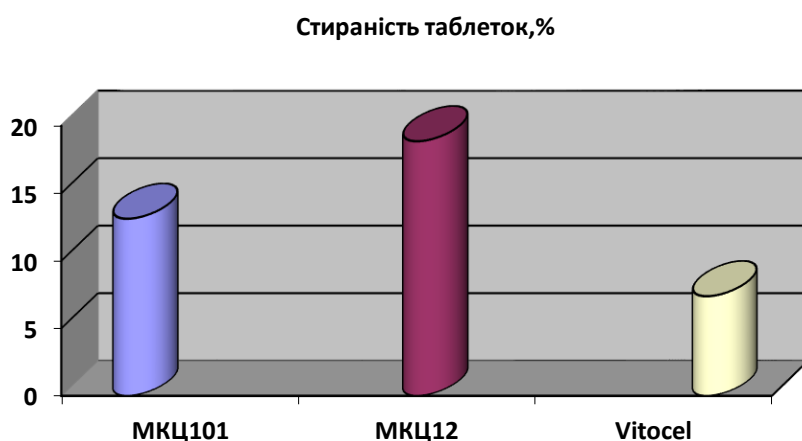


Рис. 5.3.7. Вплив ДР на основі мікрокристалічної целюлози на розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

В результаті проведеного експерименту було встановлено, що найменше вологопоглинання спостерігається у таблетках «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» при використанні лактози моногідрату (0,402 %), МКЦ 12 (0,409 %), крохмаль картопляний (0,405 %) (рис. 5.3.8).

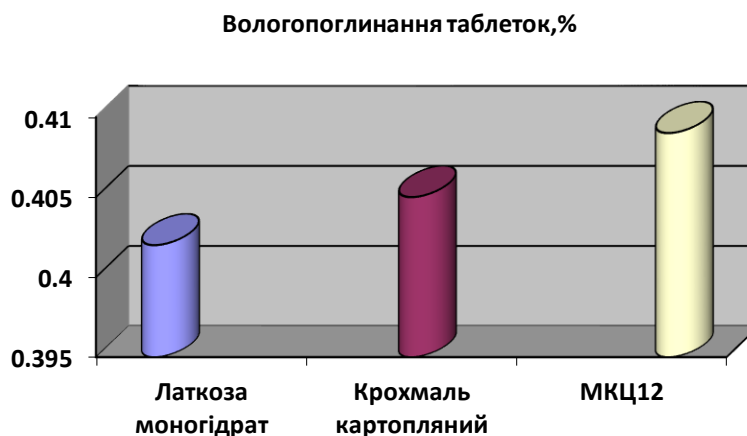


Рис. 5.3.8. Вплив ДР на вологопоглинання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Проведені дослідження дозволили встановити вплив чотирьох основних груп ДР на фармако-технологічні властивості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

В результаті експерименту було встановлено, що для досягнення відповідності таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» вимогам специфікації, доцільно використати наступні ДР: лактоза моногідрат, крохмаль картопляний, воду.

Вибір оптимальних умов сушіння гранулятів проводили на основі експрес-методу визначення вологи гранул на аналізаторі KERN висушених зразків у вакуум-сушильній шафі BINDER при значенні вакууму – 0,8 кгс/см².

Результати сушіння маси для таблетування у вакуум- сушильній шафі продемонстровано у таблиці 5.3.3. графічне зображення на рис. 5.3.9. Оптимальними технологічними параметрами процесу сушіння маси для таблетування до залишкової вологості 1,5 % виявилися: значення вакууму – 0,8 кгс/см², температура сушіння 55 ± 5 °С, тривалість сушіння 3,0-4,0 год.

Табл 5.3.3

Вміст води у таблетмасі від часу сушіння

Час сушіння, год Темпе- ратура	1	2	3	4	5	6
35±5°C	15	10	8	6	5	3
45±5°C	10	8	5	4	2	1
55±5°C	9	6	3	1,5	1,5	1
65±5°C	6	4	2	1,5	1	0,8
75±5°C	5	3	1	0,8	0,8	0,8

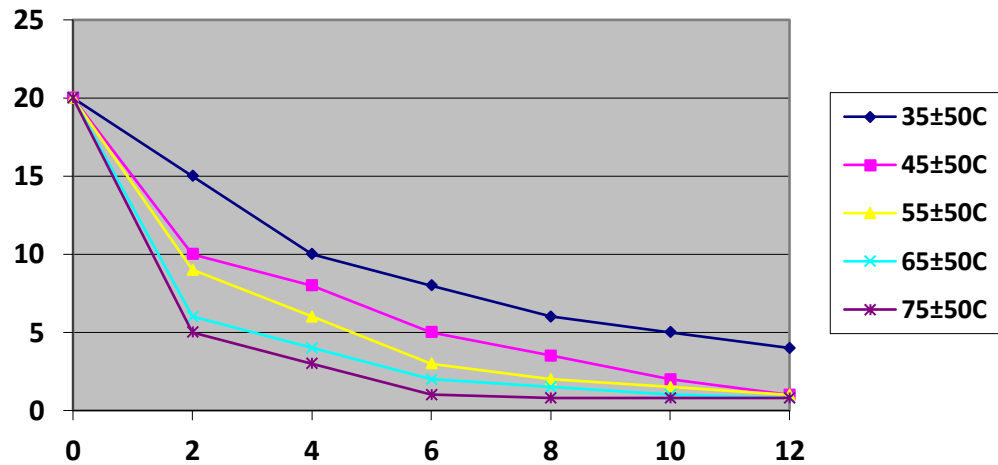


Рис. 5.3.9. Залежність вмісту води у масі для таблетування від тривалості і температури процесу сушіння гранул у вакуум сушильній шафі BINDER

Гранулометричний склад маси для таблетування для виробництва таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» (рис 5.3.10.).

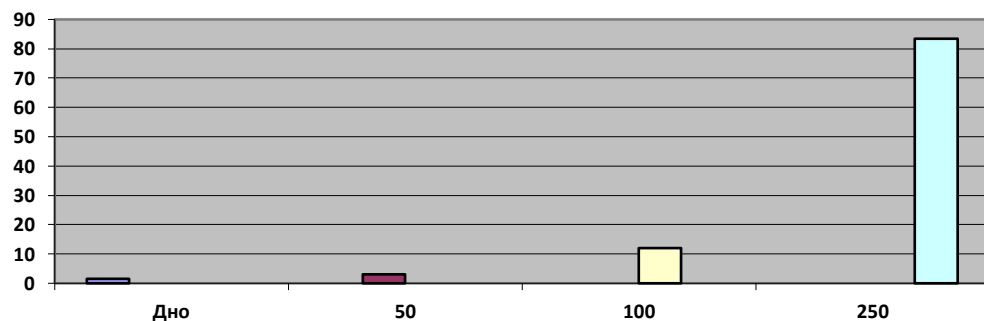


Рис. 5.3.10. Гранулометричний склад маси для таблетування «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Під час дослідження стабільності помічено, що погіршується зовнішній вигляд таблеток та зменшується їх міцність. Це спричинено високим вологопоглинанням таблетки (рис. 5.3.11).

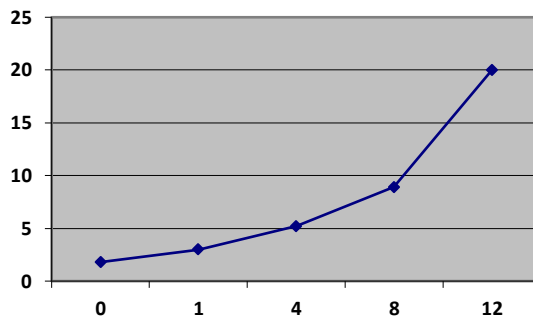


Рис. 5.3.11. Залежність вологопоглинання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» від тижнів зберігання

Для збільшення терміну придатності таблеток і захистити від негативного впливу вологи вирішено таблетки покривати полімерною оболонкою.

5.4 Обґрунтування вибору оптимального складу і технології таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Наступним етапом експерименту було визначення оптимальних кількостей ДР, які використовуються для отримання маси для таблетування. Для цього вивчали кількість аеросилу (x_1), кількість крохмалю картопляного (x_2) та кількість натрій кроскармелози (x_3).

Кожен досліджуваний фактор досліджували на 5 рівнях (табл. 5.4.1).

Таблиця 5.4.1

Фактори та їх рівні при вивченні кількостей ДР, що входять до складу таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Фактори	Інтервал варіювання (Δx_i)	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка „- α ”	Ниж – ній „-”	Основ- ний „0”	Верх – ній „+”	Верхня зіркова точка „+ α ”
x_1 – кількість аеросилу, %	5,00	21,591	25,00	30,00	35,00	38,409
x_2 – кількість крохмалю картопляного, %	2,00	2,63641	4,00	6,00	8,00	9,36359
x_3 – кількість натрій кроскармелози на опудрення, г	2,00	4,63641	6,0	8,0	10,0	11,3636

Проведено 20 дослідів, з додатковим дослідом для встановлення похибки експерименту. Матриця планування експерименту подана у таблиці 5.4.2.

Таблиця 5.4.2.

**Матриця планування та результати експерименту при
вивченні оптимального складу таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»**

Серія	x₁	x₂	x₃	y₁	y₂	y₃	y₄
1	30	6	8	0,737	108,6	0,593	7,333
2	25	4	6	0,61	58,13	0,523	8
3	30	6	11,3636	0,543	108,5	0,453	12
4	30	6	4,63641	0,717	112	0,227	10,67
5	30	6	8	0,537	131,8	0,223	11
6	30	2,63641	8	0,477	91,57	0,5	12,33
7	35	4	6	0,747	92,93	0,19	12,33
8	35	8	10	0,377	88,83	0,227	11,67
9	25	8	6	0,467	122,2	0,383	9,5
10	30	9,36359	8	0,38	75,07	0,393	11,63
11	21,591	6	8	0,497	93,93	0,503	8,667
12	35	4	10	0,38	102,4	0,187	11,67
13	35	8	6	0,487	91,5	0,49	8,833
14	30	6	8	0,65	90	0,163	13,83
15	30	6	8	0,733	94,9	0,173	11,17
16	30	6	8	0,516	65,4	0,256	9,23
17	38,409	6	8	0,72	86,5	0,323	10,6
18	25	8	10	0,612	90,27	0,412	11,26
19	30	6	8	0,46	69,5	0,469	10,5
20	25	4	10	0,55	99,63	0,324	8,13

Для визначення чи система є однорідна порівнювали таблчне і
розрахункове значення критерію Корхена $G_{\text{розрах}} < G_{\text{табл}}(0,3894)^*$

Примітка: Рівень значимості $\alpha=0,05$

Таблиця 5.4.3

Дисперсія дослідження відгуків

Відгуки	Построкова дисперсія	Критерій Корхена (G _{розрах})	Дисперсія досліду
y1 – однорідність маси таблеток, ±%;	0,033829667	0,264	0,002
y2 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н	25,56406667	0,232	1,278
y3 – стираність таблеток, %	0,007988667	0,267	0,0004
y4 – розпадання таблеток, хв	12,993989	0,276	0,65

Для вивчення кількісних факторів використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку.

Модель другого порядку для трьох факторів мала вигляд:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3$$

Після чого побудовано матрицю розширеного плану згідно таблиці 5.4.4.

Таблиця 5.4.4

Матриця рзширеного плану дослідження відгуків

Відгук	Номер досліду	x1	x2	x3	x1x2	x1x3	x2x3	x1x2x3	Уекспер	Урозр	Δу	Δу ²
y1 – однорідність таблеток;		-	-	-	+	+	+	-	0,74	0,74	0,00	0,00
		+	-	-	-	-	+	+	0,825	0,74	0,09	0,01
		-	+	-	-	+	-	+	0,72	0,74	0,02	0,00
		+	+	-	+	-	-	-	0,72	0,78	0,06	0,00
		-	-	+	+	-	-	+	0,75	0,74	0,01	0,00
		+	-	+	-	+	-	-	0,69	0,74	0,05	0,00
		-	+	+	-	-	+	-	0,71	0,70	0,01	0,00
		+	+	+	+	+	+	+	0,76	0,78	0,02	0,00
y2 – стійкість		-	-	-	+	+	+	-	104	103,00	1,00	1,00
		+	-	-	-	-	+	+	96	94,50	1,50	2,25

Відгук	Номер досліджу	x1	x2	x3	x1x2	x1x3	x2x3	x1x2x3	Уекспер	Урознр	Δy	Δy^2
таблеток до роздавання;		-	+	-	-	+	-	+	89	99,50	10,50	110,25
		+	+	-	+	-	-	-	99	99,00	0,00	0,00
		-	-	+	+	-	-	+	106	89,00	17,00	289,00
		+	-	+	-	+	-	-	92	99,50	7,50	56,25
		-	+	+	-	-	+	-	95	89,50	5,50	30,25
		+	+	+	+	+	+	+	97	104,00	7,00	49,00
Уз – стиранисть таблеток;		-	-	-	+	+	+	-	0,59	0,69	0,10	0,01
		+	-	-	-	-	+	+	0,59	0,52	0,07	0,00
		-	+	-	-	+	-	+	0,52	0,49	0,03	0,00
		+	+	-	+	-	-	-	0,55	0,60	0,04	0,00
		-	-	+	+	-	-	+	0,69	0,52	0,17	0,03
		+	-	+	-	+	-	-	0,55	0,59	0,04	0,00
		-	+	+	-	-	+	-	0,46	0,49	0,03	0,00
		+	+	+	+	+	+	+	0,52	0,59	0,07	0,00
У4 – розпадавання таблеток;		-	-	-	+	+	+	-	7,8	9,70	1,90	3,61
		+	-	-	-	-	+	+	8,6	7,83	0,78	0,60
		-	+	-	-	+	-	+	9,7	9,70	0,00	0,00
		+	+	-	+	-	-	-	10,2	7,83	2,38	5,64
		-	-	+	+	-	-	+	7,6	9,70	2,10	4,41
		+	-	+	-	+	-	-	7,5	7,83	0,32	0,11
		-	+	+	-	-	+	-	8,4	9,70	1,30	1,69
		+	+	+	+	+	+	+	10,3	7,83	2,48	6,13

Проводили перевірку статистичної значимості коефіцієнтів (критерій Стюдента ($t_{0,05} = 2,12$; $f = 16$), та адекватності моделей (критерій Фішера $F - (F_{0,05;3;4} = 9,12)$).

Аналіз рівняння регресії смаку сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» виявились адекватними ($F_{\text{експ.}} = 7,65$, $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$). Вплив факторів на

однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» описується рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,739375 + 0,019375x_2 + 0,019375x_1x_2$$

Для відображення впливу кількості крохмалю і аеросилу на показники однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» продемонстровано на рисунку 5.4.1.

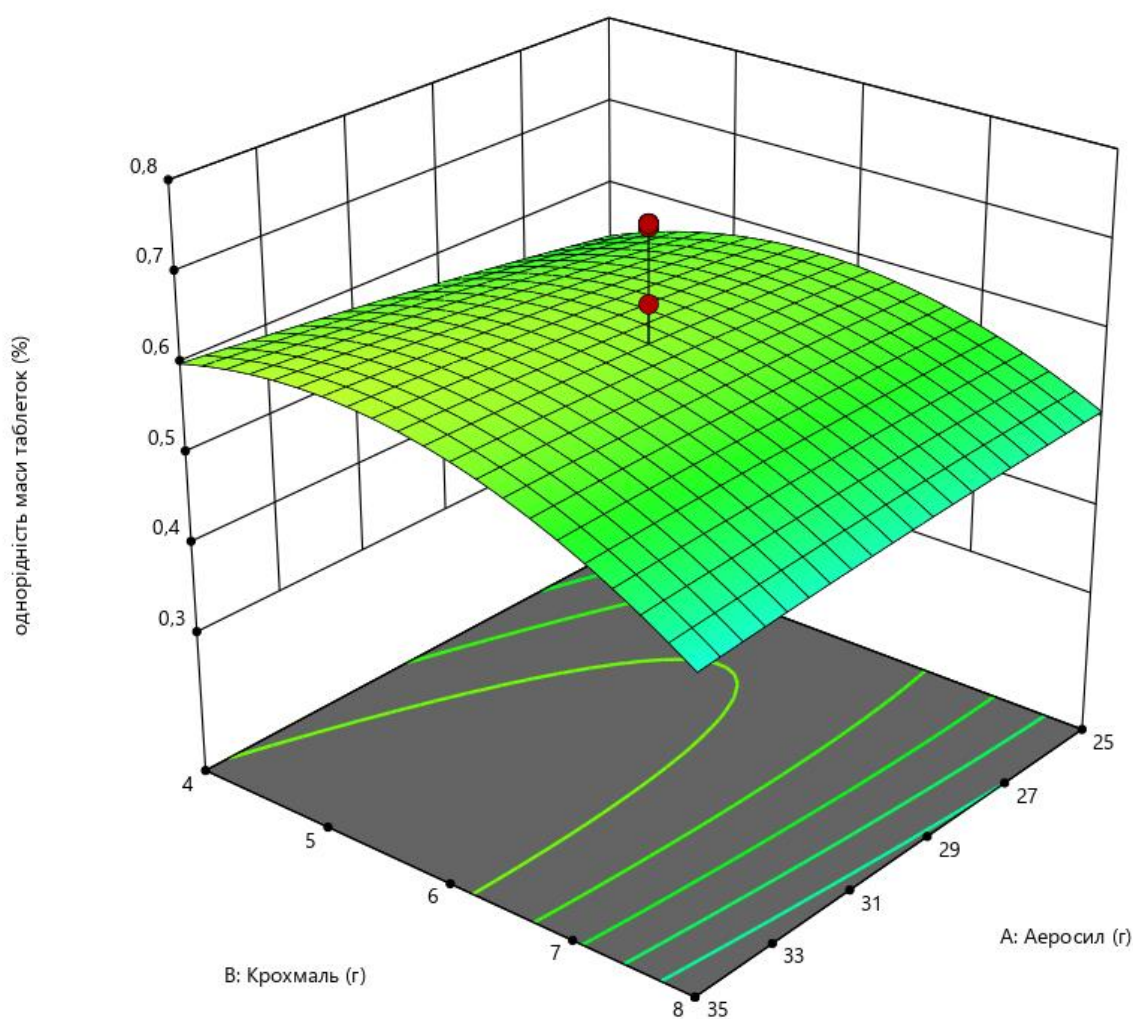


Рис. 5.4.1. Вплив кількості крохмалю і аеросилу на однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

З рис. 5.4.1 видно, що збільшення кількості крохмалю і аеросилу супроводжуються зниженням відносного стандартного відхилення мас таблеток.

Для відображення впливу кількості натрій кроскармелози та аеросилу на показники однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» подemonстровано на рисунку 5.4.2.

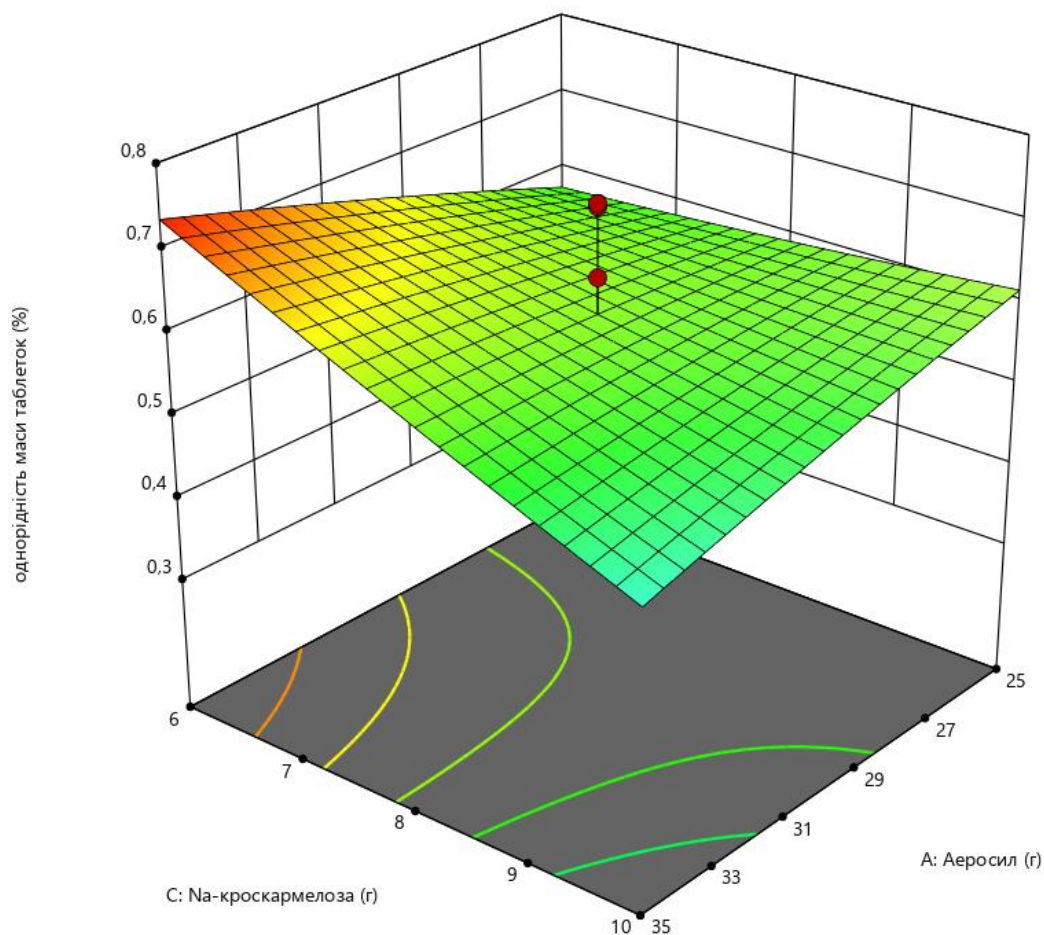


Рис. 5.4.2. Вплив кількості натрій кроскармелози та аеросилу на однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

З рис. 5.4.2 видно, що збільшення кількості натрій кроскармелози і аеросилу супроводжуються зниженням відносного стандартного відхилення мас таблеток. При низькому рівні натрій кроскармелози збільшення аеросилу відносно стандартне відхилення мас таблеток залишалось не змінним

Для відображення впливу кількості натрій кроскармелози та крохмалю на показники однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» подemonстровано на рисунку 5.4.3.

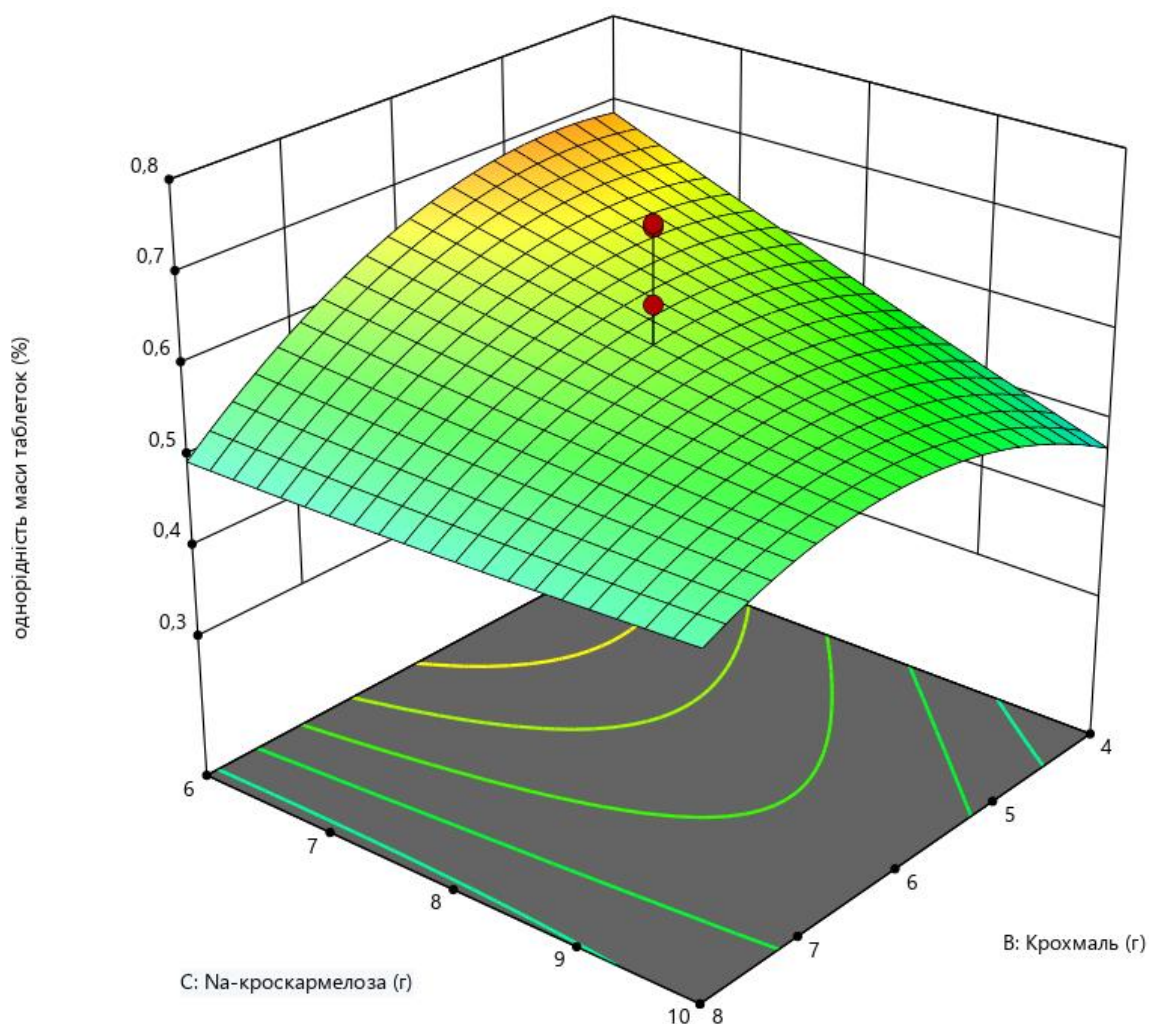


Рис. 5.4.3. Залежність однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» від зміни кількості крохмалю картопляного і натрій кроскармелози

При аналізі рівняння регресії однорідності маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» слід відмітити, що при зменшенні кількості крохмалю картопляного і натрій кроскармелози відносне стандартне відхилення мас таблеток підвищується. Покращення однорідності маси

таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» відмічали при введенні до складу таблетної маси аеросилу.

Рівняння регресії для розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» мало наступний вигляд:

$$y_4 = 8,7625 - 0,9375x_1$$

Вплив на час розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» спостерігався у фактору x_1 . Збільшення кількості аеросилу призводило до суттєвого зростання часу розпадання таблеток.

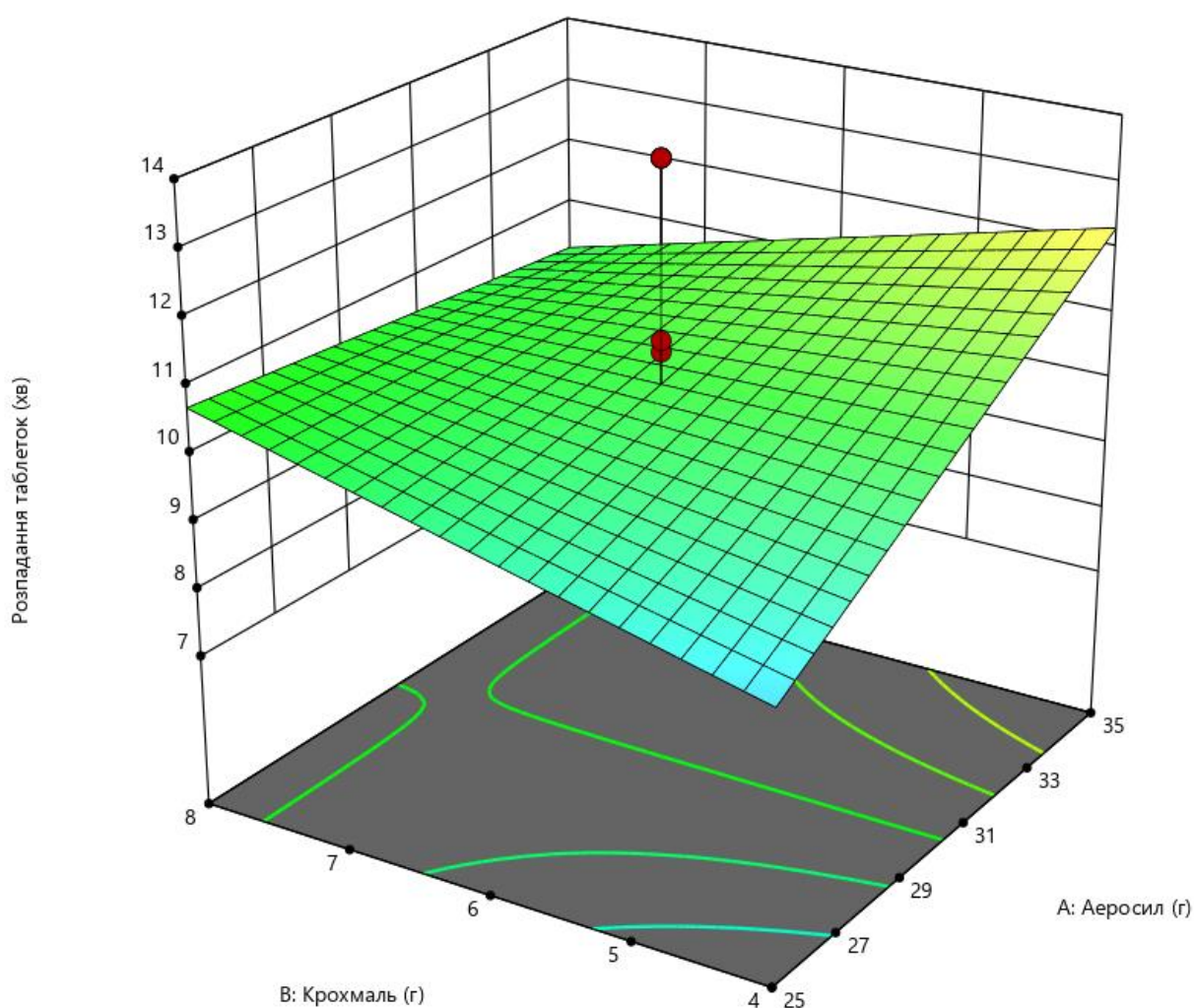


Рис. 5.4.4. Вплив кількості аеросилу та крохмалю на розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Аналіз даних рис. 5.4.4. показав, що при зміні кількості аеросилу та крохмалю скорочувало час розпадання таблеток.

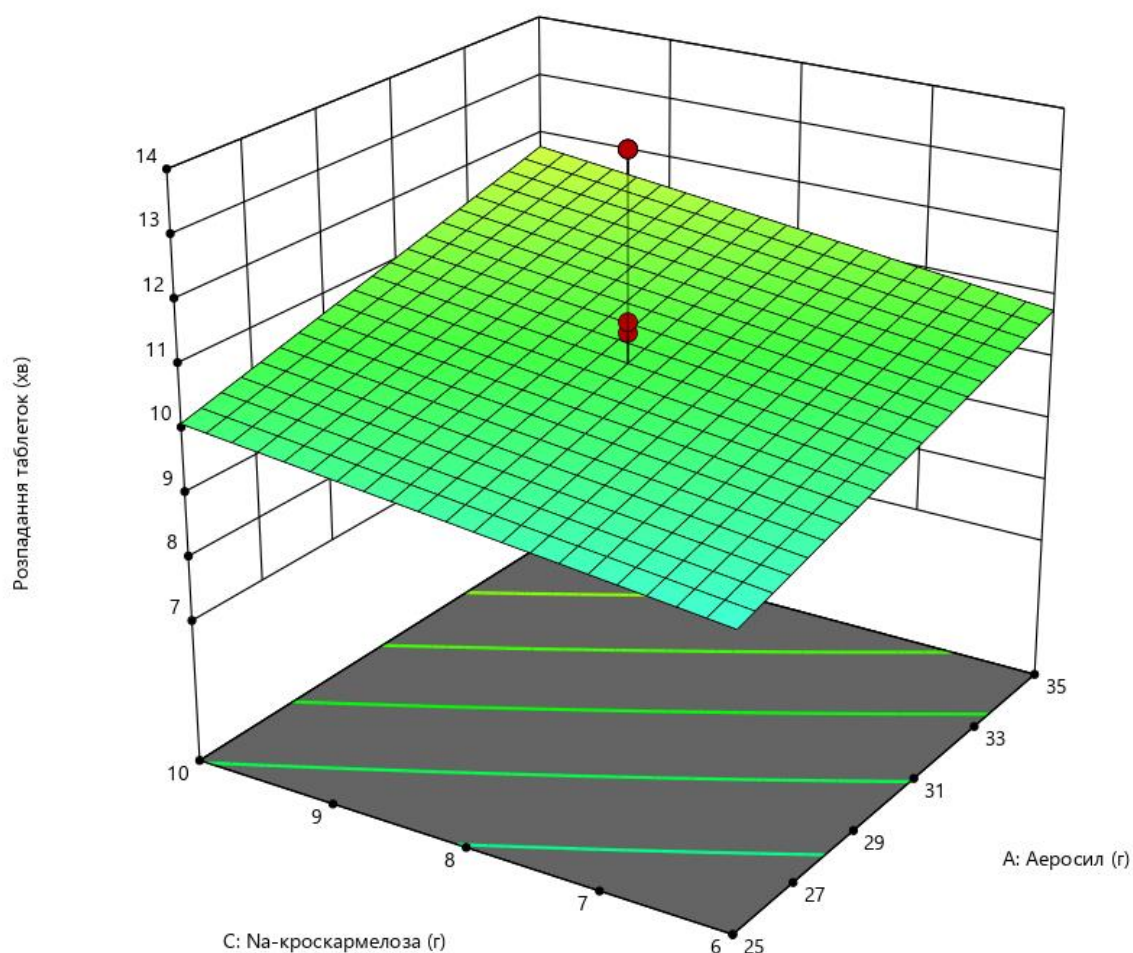


Рис. 5.4.5. Залежність показників розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання від зміни кількості аеросилу і натрій кроскармелози

Як видно з рисунку 5.4.6, збільшення кількості аеросилу та натрій кроскармелози збільшувало час розпадання таблеток в лінійній прогресії.

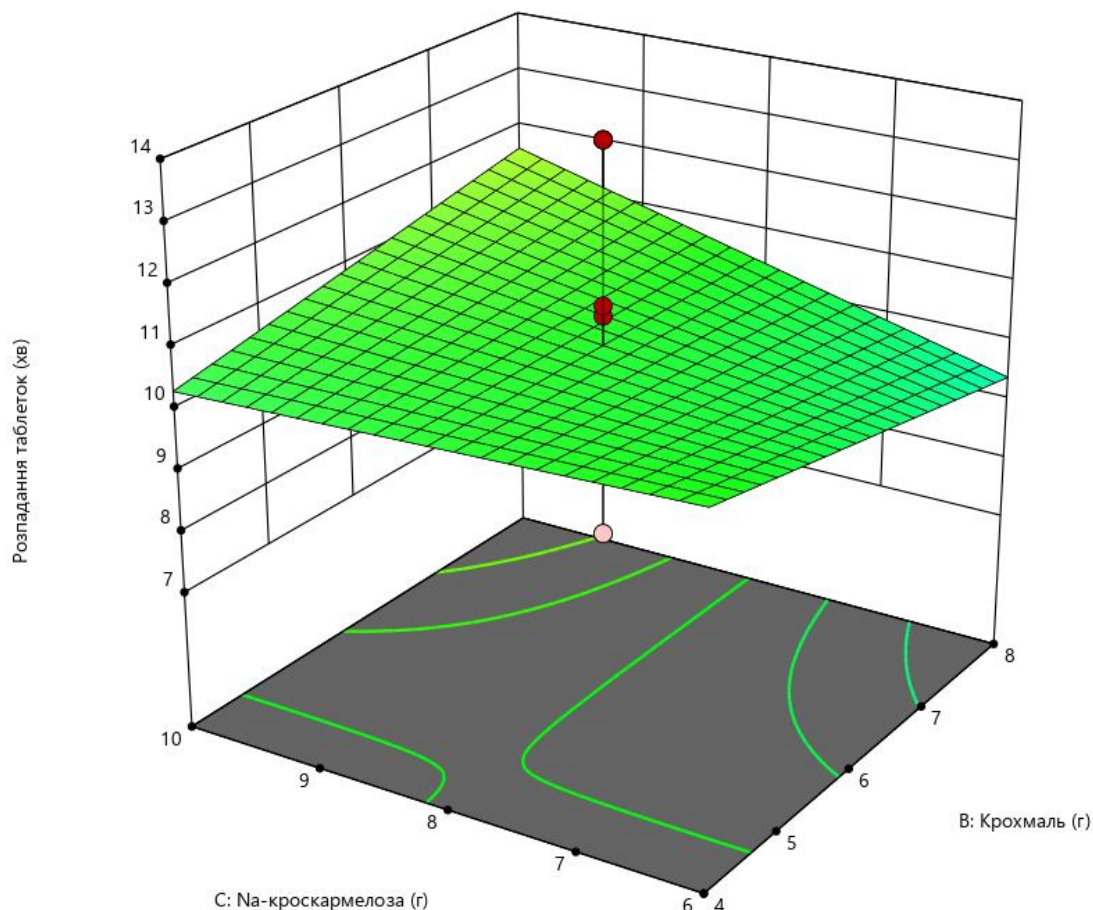


Рис. 5.4.6. Залежність показників розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання від зміни кількості крохмалю і натрій кроскармелози

Збільшення кількості крохмалю картопляного та натрій кроскармелози скорочувало час розпадання таблеток.

Рівняння регресії для стійкості до роздавлення таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» має наступний вигляд:

$$y_2 = 97,25 + 2x_1 + 0,75x_2 - 1,75x_3 + 1,5x_1x_2 + 4,25x_1x_3 + 0,5x_2x_3 - 0,5x_1x_2x_3$$

При зміні кількості ДР призводило до зниження механічної міцності таблеток. Додавання більшої кількості аеросилу та стабілізація інших досліджуваних факторів супроводжувалося зростанням стійкості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до роздавлювання (100 – 110 Н).

Стираність таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» описувався рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,55875 + 0,013775x_1 - 0,01875x_2 - 0,01375x_3 + 0,03875x_1x_2 + 0,02875x_1x_3 + 0,01125x_2x_3 - 0,02875x_1x_2x_3$$

При аналізі рівняння регресії для стираності відмічається, що збільшення кількостей крохмалю картопляного і натрій кроскармелози призводило до погіршення стираності таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

На основі аналізу рівнянь регресії методом «крутого сходження» було визначено оптимальний склад АФІ та ДР на одну таблетку, наведений у табл 5.4.5. .

Таблиця 5.4.5

Оптимальний склад ядра таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Діюча речовина	Функціональне призначення	г
Коріння пеларгонії очиткової екстракт сухий	діюча речовина	0,0029
Листя плюща звичайного екстракт сухий	діюча речовина	0,001
Трави материнки екстракт густий	діюча речовина	0,57
Допоміжна речовина		
Гранулак 70	розріджувач	0,1055
Аеросил	розріджувач	0,0725
Крохмаль картопляний	розпушувач	0,0390
Натрій кроскармелоза	розпушувач	0,0119
Магнію стеарат	ковзна речовина	0,0032
Вода очищена	зволожувач	н/п
Маса ядра таблетки		0,806

Для покращення смакових властивостей та захисту таблеток від вологи навколишнього середовища вирішено покривати таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» плівковою оболонкою. Ми вивчали водні розчини ГПМЦ, МЦ різних марок і готові плівкоутворюючої системи для покриття.

Ядра таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» покривали у лабораторній установці псевдозрідженого шару, у співвідношенні для 300,0 г таблеток використовували 12,0 г полімеру, пігменту 1,5 г, пластифікатора 1,5 г. Процес проводили при температурі 73 °С. упродовж 2 хв циркуляції таблеток-ядер, із швидкістю подачі плівкоутворюючого розчину 7 мл/хв.

Склад досліджувальних плівкоутворюючих суспензій для захисної оболонки на таблетки-ядра «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», наведений в табл. 5.4.6.

Таблиця 5.4.6

Плівкоутворювачі суспензії

а1	а2	а3	а4	а5	а6	а7	а8
Opadry AMB green – 15,0 г Вода очищена – 200,0 мл	Advantia – 15,0 г Вода очищена – 200,0 мл	Opadry II green – 15,0 г Вода очищена – 200,0 мл	Гіпромелоза 50 – 12,0 г Вода очищена – 200,0 мл Титану діоксид – 1,5 г Твін - 80 – 1,5 г	МЦ 15 – 12,0 г Вода очищена – 200,0 мл Титану діоксид – 1,5 г Твін-80 – 1,5 г	НРМС ОПМЦ – 12,0 г Вода очищена – 200,0 мл Титану діоксид – 1,5 г Твін - 80 – 1,5 г	Opadry II pink – 15,0 г Вода очищена – 200,0 мл	ГПМЦ Е5 – 12,0 г Вода очищена – 200,0 мл Титану діоксид – 1,5 г Твін - 80 – 1,5 г

Вивчення плівкоутворюючих суспензій проводили за допомогою однофакторного збалансованого плану дисперсійного аналізу.

Таблиця 5.4.7

Результати дослідження таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» покритих полімерною оболонкою

№ складу	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄ '	y ₅	y ₆
1	4	1,91	17	185	1,87	2,73
2	3	0,97	24	220	1,93	2,87
3	5	1,01	16	180	2,12	2,61
4	4	1,55	22	80	1,82	2,79
5	2	1,01	18	90	1,89	3,10
6	3	0,82	22	104	1,90	1,78
7	5	0,80	22	105	1,8	1,45
8	2	1,15	21	76	2,03	2,86
Примітки: y ₁ – якість поверхні плівки покритих таблеток, бал; y ₂ – однорідність маси таблеток, вкритих оболонкою, %; y ₃ – розпадання таблеток, вкритих оболонкою, хв.; y ₄ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y ₅ – приріст плівки, %; y ₆ – вологопоглинання, %.						

Усі 8 серій таблеток було реалізовано в трьох повторностях (у таблиці вказано середні дані). Покриті таблетки оцінювали за якістю утвореної оболонки, однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання, часом розпадання, приростом плівки та вологопоглинанням. На основі проведених аналізів побудовано графіки для визначення найоптимальнішої плівкоутворюючої системи.

Отримані таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» оцінювали з позиції якості поверхні утвореної плівки за п'ятибальною шкалою.

На основі середніх значень якості нанесеної плівки покритих таблеток було обрано плівкоутворюючу систему “Opadray II Green” (серія № 3) і “Opadray II pink”(серія № 7).

Одним із критеріїв рівномірності нанесення оболонки є однорідність дозування маси таблеток (рис. 5.4.7).

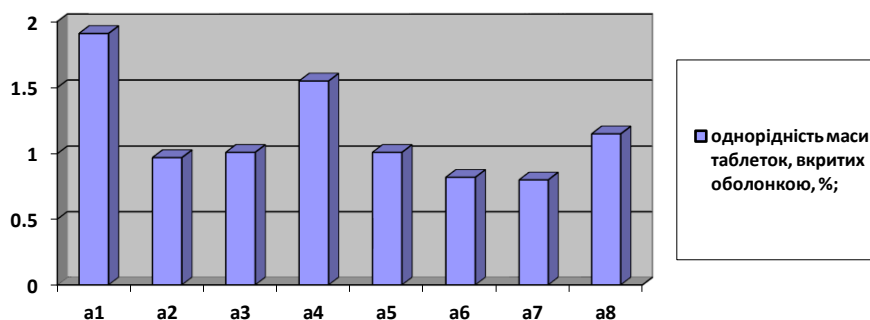


Рис. 5.4.7. Вплив природи плівкоутворюючої системи на однорідність маси таблеток

Найменше відхилення від середньої маси отримали при використанні плівкоутворюючої системи “Opadray II pink”(серія № 7).

Дослідженні часу розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», продемонстровано на рисунку 5.4.8.

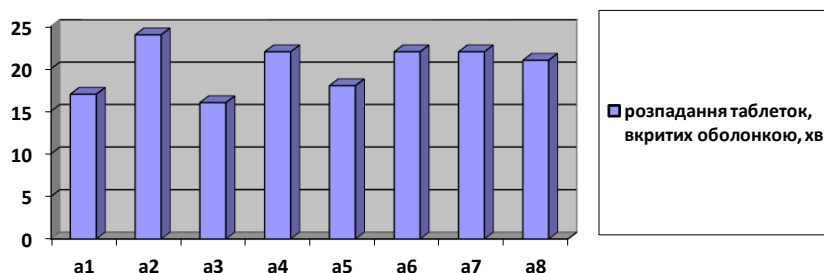


Рис. 5.4.8. Вплив природи плівкоутворюючої системи на час розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Процес плівкоутворення характеризується міцністю покритих таблеток. Аналіз плівкоутворюючих систем на міцність таблеток до роздавлювання видно на рис 5.4.9.

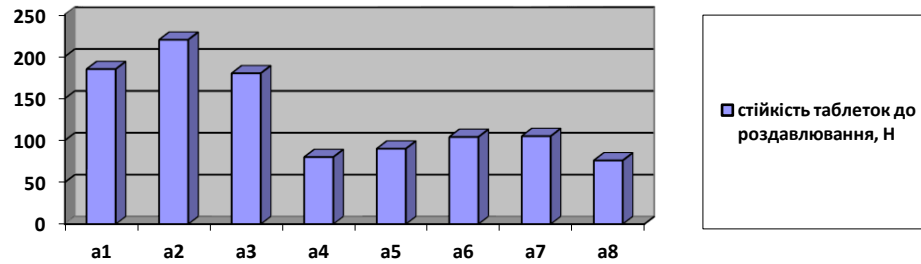


Рис. 5.4.9. Вплив плівкоутворюючої системи на стійкість таблеток до роздавлювання

При дослідженні приросту плівки на таблетках «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» (рис. 5.4.10) встановлено, що найменше значення цього показника отримуємо при використанні плівкоутворюючої системи «Opadray II pink»(серія № 7).

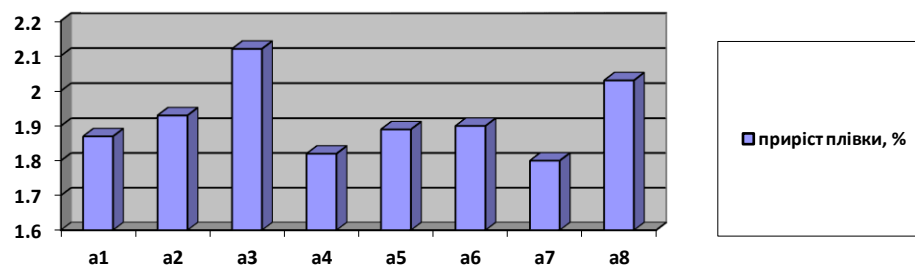


Рис. 5.4.10. Вплив плівкоутворюючої системи на приріст плівки на таблетках «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Найменший відсоток вологопоглинання отримали для таблеток, покритих плівкоутворюючою системою «Opadray II pink»(серія № 7).

Найкращий результат серед плівкоутворюючих систем на параметри таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» володіла система «Opadray II pink»(серія № 7).

Подальші дослідження проводились із покриттям «Opadray II pink» для подальших випробувань.

Ядра таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» покривали у лабораторній установці псевдозрідженного шару, у співвідношенні для 300,0 г таблеток використовували 12,0 г полімеру, пігменту 1,5 г,

пластифікатора 1,5 г. Процес проводили при температурі 73 °С. упродовж 2 хв циркуляції таблеток-ядер, із швидкістю подачі плівкоутворюючого розчину 7 мл/хв.

Рівні факторів і їх інтервали наведені в табл. 5.4.8.

Таблиця 5.4.8

Фактори і їх рівні, які вивчалися при розробці оптимального плівкоутворюючого складу для покриття таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» полімерною оболонкою

Фактори	Інтервал варіювання (Δx_i)	Рівень фактора				
		Нижня зіркова точка „- α”	Нижній „-”	Основний „0”	Верхній „+”	Верхня зіркова точка „+ α”
x_1 – концентрація розчину полімеру, %	1,0	4,31	5,0	6,0	7,0	7,68
x_2 – кількість полімеру, г/300 таблеток	3	9,95	12	15	18	20,04
x_3 – температура повітря, °С.	10	63,18	70	80	90	96,82

Модель другого порядку для трьох факторів мала вигляд:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123} x_1x_2x_3$$

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» наведено в табл. 5.4.9.

Таблиця 5.4.9

**Матриця симетричного композиційного ротатбельного
уніформ-плану другого порядку та результати дослідження
таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», які вивчалися при розробці
оптимального плівкоутворюючого складу**

Серія дослідду	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄ '	y ₅	y ₆
1	5	18	90	1	1,6	12	165	1,7	3,9
2	6	15	80	3	1,78	12	171	1,75	2,81
3	5	18	70	4	2	18	163	1,8	2,68
4	6	15	80	5	2,2	15	175	1,85	2,6
5	6	15	96,8179	4	1,96	15	180	1,83	2,61
6	5	12	90	2	1,84	14	169	1,84	3,7
7	4,31821	15	80	4	1,91	17	185	1,87	2,73
8	6	15	80	4	1,92	13	182	1,8	2,9
9	6	9,95462	80	3	1,86	12	173	1,79	2,95
10	7	18	90	4	1,87	10	159	1,88	3,1
11	6	20,0454	80	5	2,3	14	180	1,84	2,8
12	7	12	70	3	1,75	13	172	1,81	2,84
13	5	12	70	2	1,7	10	158	1,76	3,81
14	6	15	80	4	1,81	16	186	1,73	2,89
15	6	15	63,1821	3	1,8	14	170	1,86	2,85
16	7	18	70	2	1,69	18	160	1,82	3,62
17	6	15	80	4	1,85	15	180	1,84	2,87
18	7,68179	15	80	5	1,93	17	184	1,79	2,52
19	7	12	90	4	1,78	13	175	1,8	2,61
20	6	15	80	3	1,6	14	168	1,8	3,0

Примітка:

y₁ – якість поверхні плівки покритих таблеток, бал;y₂ – однорідність маси таблеток, вкритих оболонкою, %;y₃ – розпадання таблеток, вкритих оболонкою, хв.;y₄ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;y₅ – приріст плівки, %;y₆ – вологопоглинання, %.

Було реалізовано 20 серій дослідів, а для встановлення помилки експерименту було введено додаткові серії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою описували рівняннями регресії.

Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стюдента ($t_5 = 2,571$; $p = 0,05$), перевіряли адекватність моделей за допомогою F - критерію ($F_{0,05;10;5} = 4,74$). Рівняння регресії виявились адекватними, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Вони описують взаємний вплив факторів. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Перш за все, оцінювали зовнішній вигляд поверхні таблеток, покритих оболонкою з позиції якості поверхні утвореної плівки (y_1) за п'ятибальною шкалою. Графік залежності якості поверхні плівки від кількості та концентрації полімеру можна спостерігати на рисунку 5.4.11

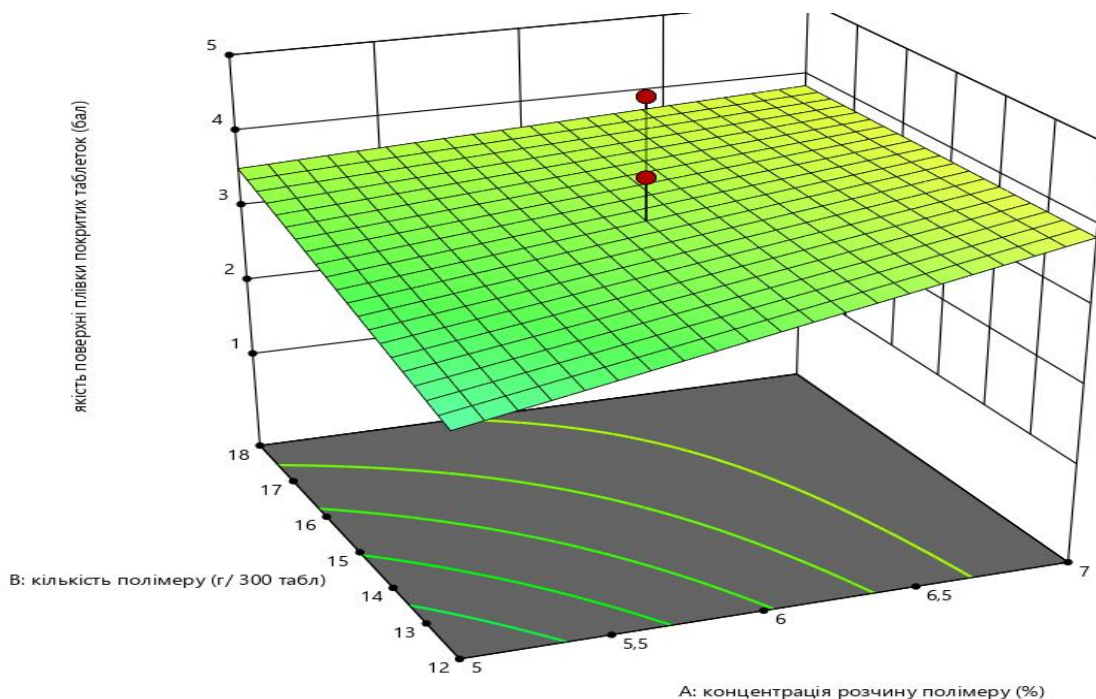


Рис. 5.4.11. Залежність якості поверхні плівок таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до кількості та кондантації полімеру

Вплив досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою, (y_2) виражався таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 1,24 + 0,08x_1 - 0,13x_2 + 0,25x_3 + 0,1683x_1x_2 + 0,19x_1x_3 - 0,05x_2x_3 + 0,03x_{12} + 0,09x_{22} + 0,18x_{32}$$

Найбільший вплив на цей показник мала температура повітря під газорозподільною решіткою. Збільшення температури повітря під газорозподільною решіткою до зменшення однорідності маси таблеток.

Взаємоз'язок між досліджуваними факторами та стійкістю до роздавлювання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою (y_3) описувався рівнянням другого порядку:

$$y_3 = 160,53 + 6,51x_1 + 0,79x_2 + 6,8x_3 - 3,25x_1x_2 + 11,22x_1x_3 + 15,6x_2x_3 + 5,45x_{12} + 7,21x_{22} + 3,1x_{32}$$

На досліджуваний показник збільшення концентрації розчину полімеру та підвищення температури призводили до зростання міцності таблеток.

Вплив досліджуваних факторів на час розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою, (y_4) виражався таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 16,9 + 0,24x_1 + 1,63x_2 + 0,62x_3 + 0,36x_1x_2 + 0,78x_2x_3 + 2,19x_{12} + 0,37x_{22} + 0,52x_{32}$$

Графік залежності показників розпадання таблеток від кількості та концентрації полімеру можна спостерігати на рисунку 5.4.12

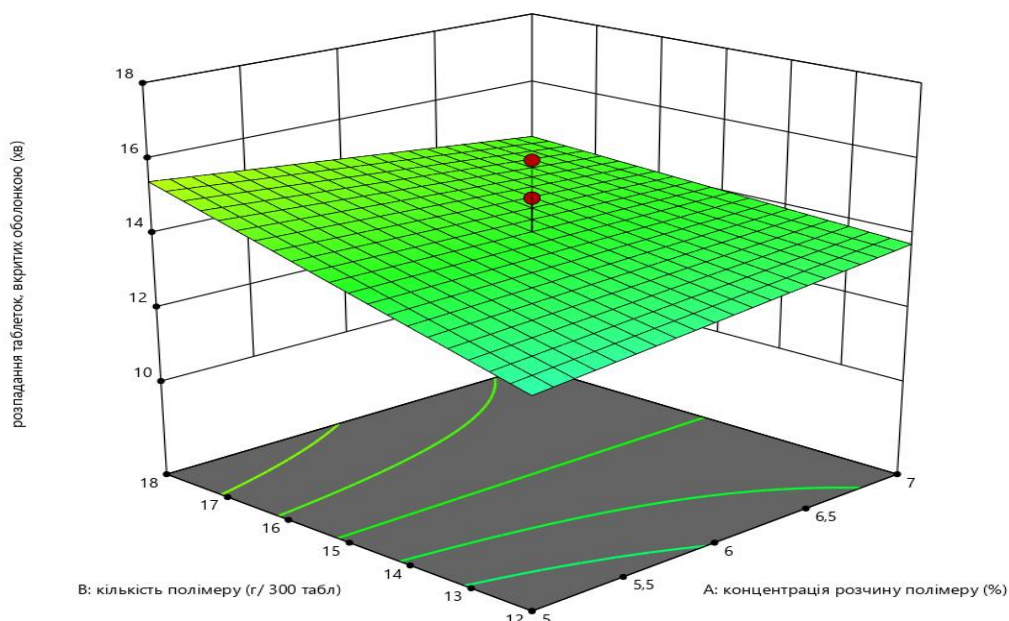


Рис. 5.4.12. Залежність показників розпадання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до кількості та концентрації полімера

Вплив досліджуваних факторів на приріст плівки таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою, (y_5) виражався таким рівнянням регресії:

$$Y_5 = 17,89 + 0,3x_1 + 1,37x_2 + 0,64x_3 + 0,39x_1x_2 + 0,48x_2x_3 + 1,39x_{12} + 0,57x_{22} + 0,4x_{32}$$

Вплив досліджуваних факторів на вологопоглинання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», покритих оболонкою, (y_6) виражався таким рівнянням регресії:

$$Y_6 = 11,89 + 0,40x_1 + 1,27x_2 + 0,31x_3 + 0,27x_1x_2 + 0,58x_2x_3 + 3,21x_{12} + 0,17x_{22} + 0,22x_{32}$$

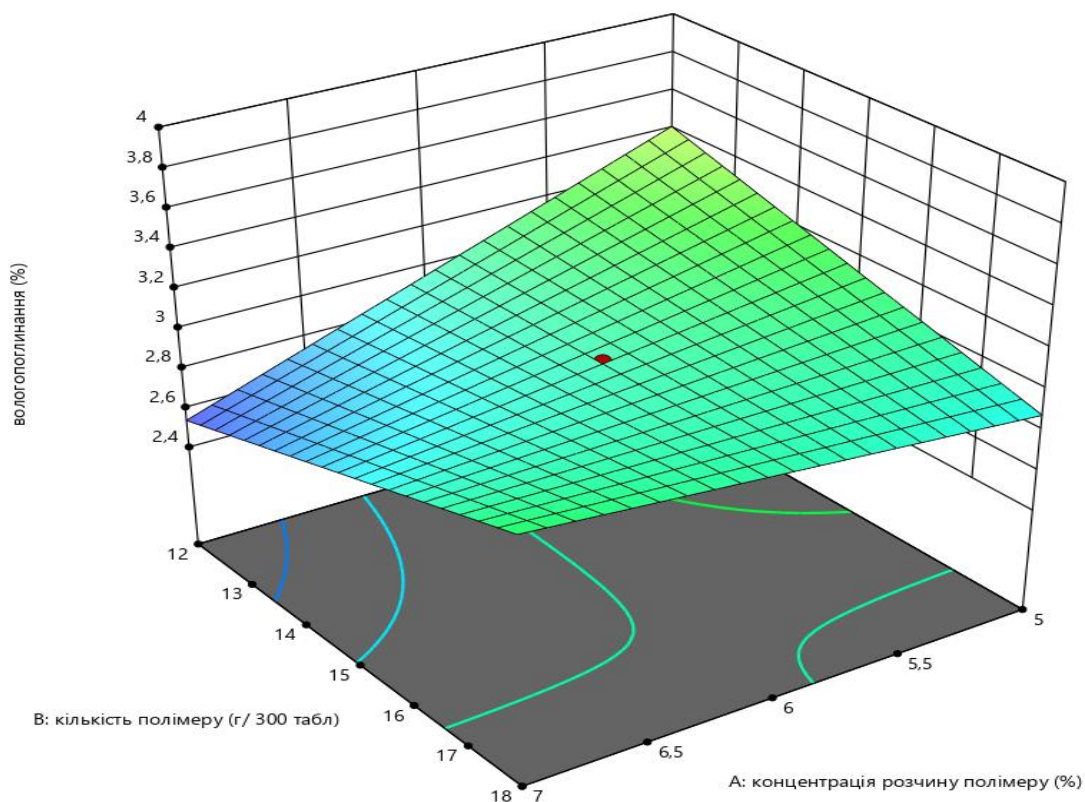


Рис. 5.4.13. Залежність показників вологопоглинання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» до кількості та концентрації полімера

Отже, оптимальні значення факторів при розробці плівкоутворюючого складу для покриття таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» полімерною плівкою були наступні: концентрація розчину полімеру – 5 %, кількість полімеру на 300 г таблеток – 15 г, температура повітря установці псевдозрідженого шару – 73 °С.

Таблиця 5.4.10

Склад плівкового покриття

Компоненти плівкової системи	Маса плівкового покриття, г	%
Композиція «Opadry II Pink» (33 G24509): гіпромеллоза, титану діоксид (E 171), лактоза, макрогол 3000, глицерин триацетат, заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), заліза оксид черний (E172) .	0,009	100

В перерахуванні на масу таблетки, вкритої оболонкою, кількість покриття склала 1,104 %.

У результаті проведених досліджень був встановлено оптимальний склад таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», (у грамах):

Таблиця 5.4.11

Оптимальний склад таблеток покриті оболонкою «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Діюча речовина	Функціональне призначення	г
Коріння пеларгонії очиткової екстракт сухий	діюча речовина	0,0029
Листя плюща звичайного екстракт сухий	діюча речовина	0,001
Трави материнки екстракт густий	діюча речовина	0,57
Допоміжна речовина		
Гранулак 70	розріджувач	0,1055
Аеросил	розріджувач	0,0725
Крохмаль картопляний	розпушувач	0,0390
Натрій кроскармелоза	розпушувач	0,0119
Плівкоутворююча система «Opadry II Pink» (33 G24509)	речовина для нанесення оболонки	0,0090
Маса таблетки, вкритої оболонкою		0,806 0,815

5.5.1. Масштабування та контроль якості таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

На підставі сучасних фармакопейних вимог спільно з аналітичною лабораторією АТ «Галичфарм» були досліджені наступні

показники якості таблеток: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Однорідність маси», «Розпадання» та «Кількісне визначення».

У додатках И приведено проекти специфікації МКЯ на таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» відповідно.

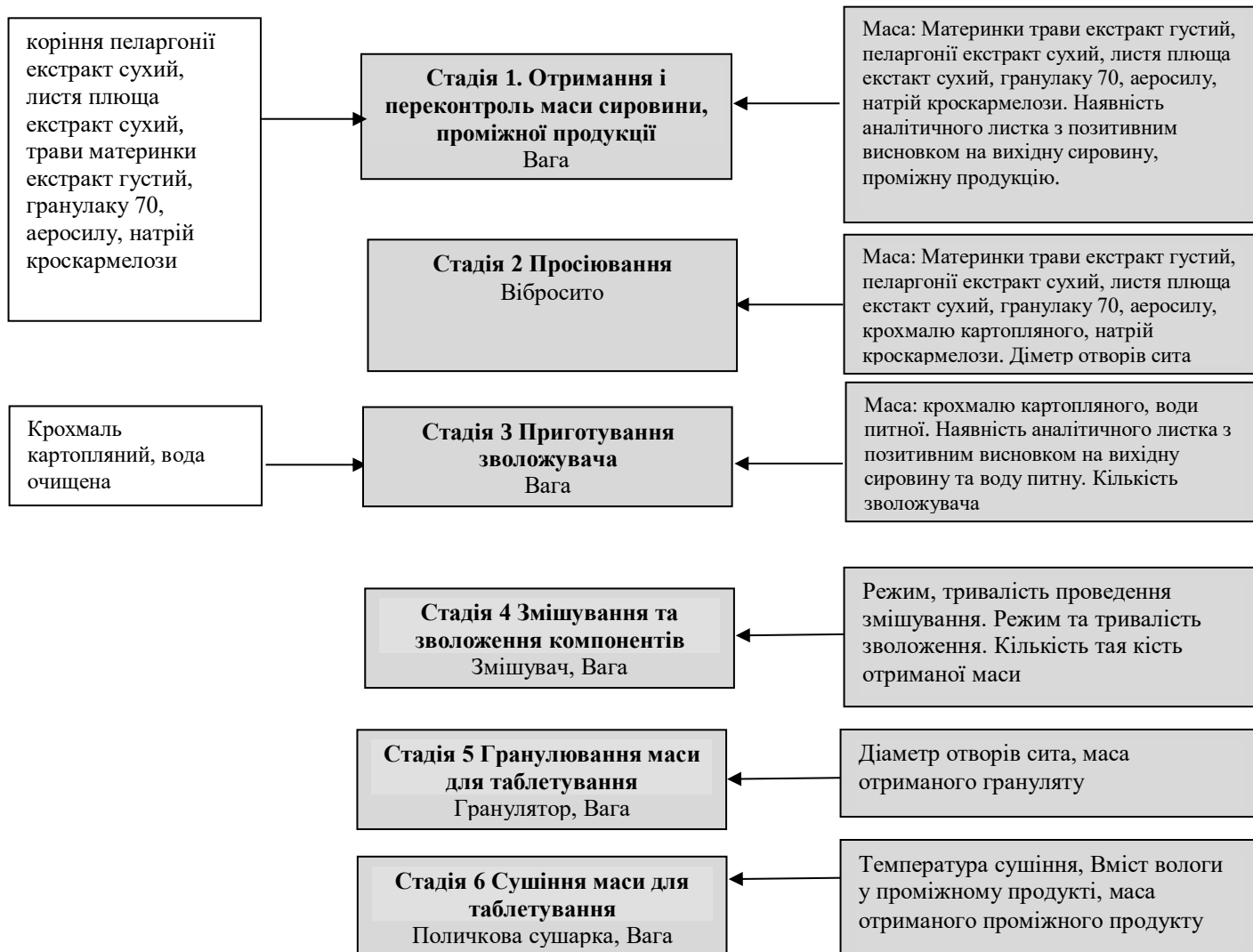
На основі проведених досліджень була розроблена технологічна схема одержання таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», яка складається із тринадцяти технологічних стадій.

На основі проведеної роботи розроблено технологічний регламент виробництва таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» (додаток I). Блок-схема виробництва таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» представлена на рис. 5.5.1.

Вихідна сировина
сировини

Вихідний контроль

Контроль в процесі виробництва



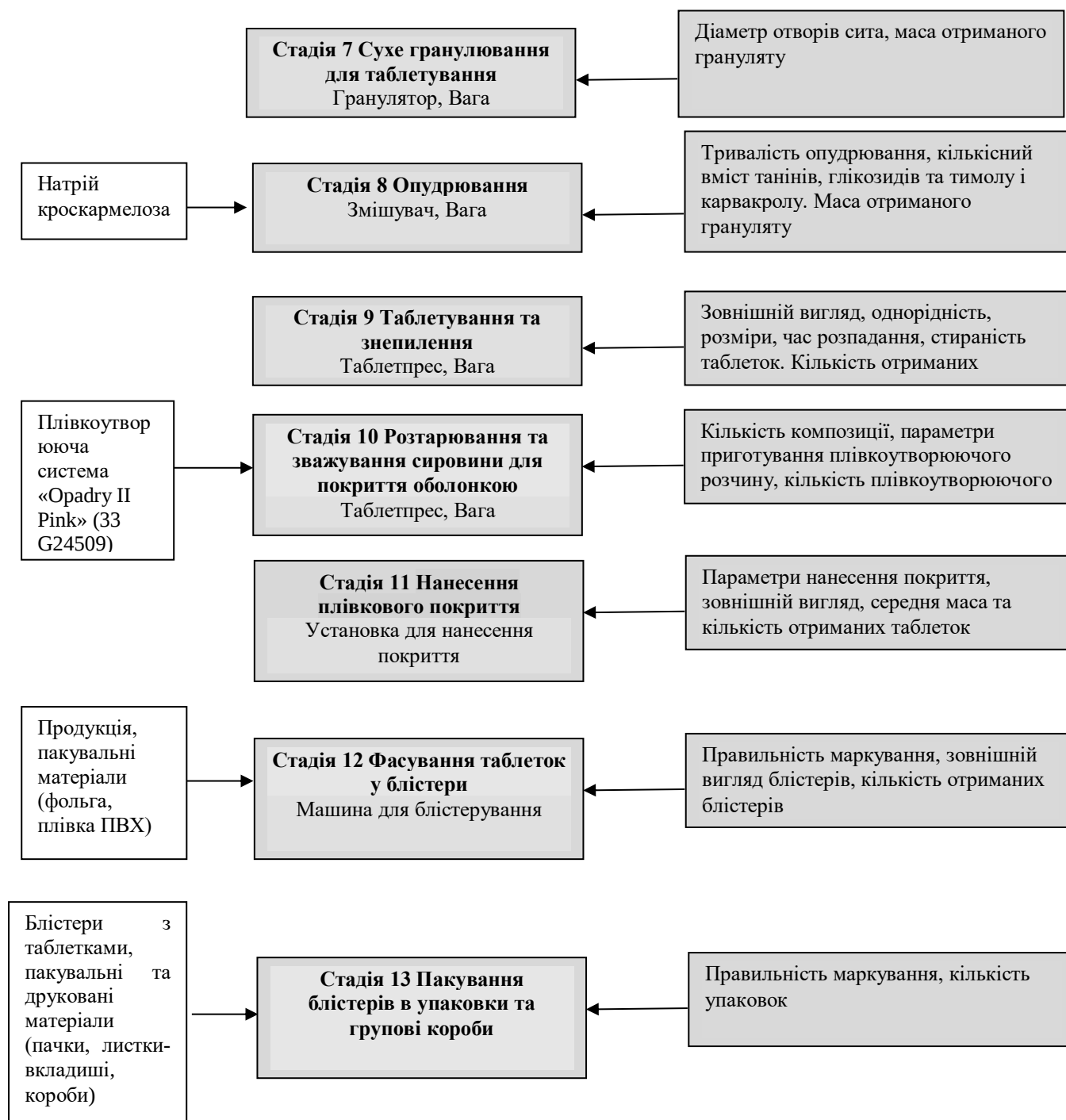


Рис. 5.5.1. Технологічна блок-схема виготовлення таблеток

«ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»

Кожна партія сировини (основної й допоміжної) і пакувальних матеріалів перед використанням у виробництві підлягає контролю на відповідність нормативним документам. На віброситі з отворами сита 1 мм почергово просіюють в поліетиленовий мішок натрій кроскармелозу.

На віброситі з отворами сита 0,5 мм почергово просіюють в окремі поліетиленові мішки: пеларгонії екстракт сухий, листя плюща екстракт сухий, гранулак 70, аеросил.

У змішувачі СМ – 75 готують 5% крохмальний клейстер, шляхом подачі у ємкість крохмалю картопляного та води очищеної. Суміш при нагріванні перемішують до утворення однорідної суспензії. У змішувач СГК – 200 порційно, за допомогою совка завантажують попередньо відважені: пеларгонії екстракт сухий, материнки трави екстракт густий, листя плюща екстракт сухий, гранулак 70, аеросил. Попереднє перемішування сухих компонентів проводять протягом 10 хв. Потім змішувач виключають, відкривають кришку і зволожують готовим 5 % крохмальним клейстером. Після цього кришку змішувача закривають і продовжують перемішування 15 – 20 хв до рівномірного розподілу вологи по всій масі.

Вологу таблетну масу гранулюють через сітку з діаметром отворів 4 – 5 мм на вертикальному грануляторі. Включають гранулятор і таблетну масу вручну, за допомогою совка, завантажують у завантажувальний бункер гранулятора. Сушіння вологої маси ведуть у сушарці камерній. Вологі гранули вручну, за допомогою совка, завантажують на лотки і встановлюють в сушарку. Процес сушіння вологих гранул ведуть при певній температурі з періодичним перемішуванням. Вибірково перевіряють залишкову вологу підсушених гранул, яка повинна бути не вище 6%.

Підсушені гранули різної величини подрібнюють на універсальному грануляторі типу ГР – 1. Встановлюють в гранулятор сітку з діаметром отворів 1,5 мм, а також під приймальний бункер встановлюють візок з чистою приймальною тарою. За допомогою совка завантажують підсушені гранули. Двома барабанами, які обертаються в протилежному

один до одного напрямку, висушені гранули продавлюються через металеве сито.

В опудрювач, який має форму еліпсоїду, завантажують вручну, за допомогою совка підсушені гранули, натрій кроскармелозу. Котел щільно закривають кришкою. Включають опудрювач і перемішують гранули до отримання однорідної суміші. Опудрені гранули вивантажують у приймальну ємкість.

Таблетування проводять на роторному таблетному пресі РТМ – 41. Періодично, перевіряють середню масу таблеток. За допомогою обезпилювача проводять Знепилення таблеток. Готові таблетки збирають у тарований збірник та передають на стадію покриття таблеток оболонкою.

Покриття таблеток оболонкою здійснюється суспензією для покриття «Opadry II Pink» (33 G24509), в установці для покриття таблеток оболонкою. Таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» фасують по 10 штук в блістери з плівки ПВХ та фольги друкованої лакованої алюмінієвої на автоматі Rotovac 120. Блістери по 2 штук разом з аркушем-вкладишем вкладають в картонну упаковку. Упаковки складають в картонні коробки та передають таблетки у карантинний склад.

5.5.2. Вибір раціонального пакування, вивчення стабільності таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» у процесі зберігання

В рамках дисертаційних досліджень вивчено якість потенційної лікарської форми «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» у вигляді таблеток упродовж терміну зберігання. Для цього отримані під час дослідно-промислових серій таблетки фасували у контурно-чарункові упаковки з ПВХ плівки та фольги алюмінієвої. Зафасовані у блістери таблетки, закладені на зберігання при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %. Спостереження триває 2 роки., з періодичністю досліджень – кожні 3 місяці.

Таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» під час терміну вивчення стабільності досліджували за описом, стійкістю до роздавлювання, стираністю, однорідністю маси, середньою масою, розпаданням, мікробіологічною чистотою, проводили ідентифікацію і кількісне визначення БАР. Результати наведені у табл. 5.5.2.

За результатами вивчення стабільності доведено, що таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» при температурі не вище 25 °С є стабільні протягом одного року.

Таблиця 5.5.2

**Результати аналізу таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» в процесі зберігання при температурі
25 ± 2 °С та відносній вологості 60 ± 5 %**

Показник якості	Вимоги проєкту МКЯ	Результати аналізу						
		Початкові	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяців
Опис	Таблетки, покриті плівковою оболонкою рожевого кольору з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса	Від 79 мг до 85 мг	0,815± 0,12	0,813± 0,11	0,812± 0,11	0,812± 0,1	0,811± 0,1	0,81± 0,1	0,809± 0,1
Розпадання	Не більше 20 хв	10 ± 1	11±1	11±1	12±1	13±1	13±1	14±1
Мікробіологічна чистота: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	Не більше 10 ⁴ КУО в 1 мл Не більше 10 ² КУО в 1 мл	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Показник якості	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу						
		Початкові	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяців
Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі <i>Salmonella</i> <i>Escherichia coli</i>	Не більше 10 ² КУО в 1 мл Відсутньо Відсутньо							
Кількісне визначення:								
<i>Танінін</i>	Не менше 0,01% в таблетці	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
<i>Тимол і карвакрол</i>	Не менше 0,01 мг в таблетці	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
<i>Глікозиди</i>	Не менше 0,11 мг в таблетці	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

Висновки до розділу 5

1. Експериментально встановлено оптимальні допоміжні речовини для сиропу ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». В 100 г потенційної лікарської форми міститься: Пеларгонії коренів екстракт сухий (4–7:1 екстрагент — етанол 10 % об/об) – 0,007 г, Плюща листя екстракт сухий (4–8:1 екстрагент — етанол 30 % об/об) – 0,02 г, Материнки трави екстракту густого (5–15:1 екстрагент — етанол 70 % об/об, отриманого із материнки екстракту рідкого 1:1,5-2) – 4 г, спирт етиловий 96% – 8,973 г, ніпагіну – 0,5 г, калій броміду – 1,0 г, цукрового сиропу – 85,5 г.

2. Масштабовано технологію виготовлення на промисловому обладнанні АТ «Галичфарм», для цього розроблено проєкт специфікації МКЯ, проєкт технологічної інструкції до технологічного регламенту та технологічну схему для виробництва сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». На підставі сучасних фармакопейних вимог підтверджено стабільність розроблених сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» в процесі зберігання в первинній упаковці. Встановлено, що термін, протягом якого сироп «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» зберігає фізико-хімічну стабільність, становить 24 місяці при температурі не вище $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ та відносній вологості $60 \pm 5\%$ на момент проведення демонстрації дисертаційних досліджень.

3. Розраховано, що при густині 1,4 г/мл разова доза сиропу для дорослого складає 10+/-2мл, що відповідає вмісту коріння пеларгонії екстракту сухого – 0,0029 г, листя плюща екстракту сухого – 0,001 г, трави материнки екстракту густого – 0,57 г. Дане навантаження враховано при розрахунку складу таблетованої форми «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». На основі дисперсійного аналізу встановлено, що оптимальним для виготовлення таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» є використання гранулаку 70, аеросилу, крохмалю картопляного, натрію кроскармелози та плівкоутворюючої системи «Opadry II Pink» (33 G24509), як допоміжних речовин. Досліджено кількості інгредієнтів у таблетці

«ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ», а саме: коріння пеларгонії екстракт сухий – 0,0029 г, листя плюща екстракт сухий – 0,001 г, трави материнки екстракт густий – 0,57 г.гранулаку 70 – 0,1055 г, аеросилу – 0,0725 г, крохмалю картопляного – 0,0039 г, натрій кроскармелози – 0,0119 г.

4. Експериментально вибрано оптимальний склад та умови нанесення плівкового покриття на основі композиції «Opadry II Pink» (33 G24509) на таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Концентрація розчину плівкоутворюючої системи – 10 %, кількість полімеру на 300 г таблеток – 15 г, температура повітря в установці псевдозрідженого шару - 75 °С. У перерахуванні на масу таблетки, покритої оболонкою, кількість покриття склала 1,104 % (0,0090 г).

5. Масштабовано технологію виготовлення на промисловому обладнанні АТ «Галичфарм» для цього розроблено проєкт специфікації МКЯ, проєкт технологічної інструкції до технологічного регламенту та технологічну схему для виробництва таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». На підставі сучасних фармакопейних вимог підтверджено стабільність розроблених таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» в процесі зберігання в первинній упаковці. Встановлено, що термін, протягом якого таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» зберігають фізико-хімічну стабільність, становить 24 місяці при температурі не вище 25 °С ± 2 та відносній вологості 60 ± 5 % на момент проведення демонстрації дисертаційних досліджень.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше вивчено ефективність динамічної екстракції із постійним рухом екстрагенту крізь шар сировини материнки звичайної трави (*Origanum vulgare*), плюща звичайного листя (*Hedera hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*Pelargonium sidoides*) в апараті пневматичного типу. Одержані екстракти використано як компоненти перспективних лікарських засобів: сиропу та таблеток для лікування захворювань органів дихальної системи.

1. Узагальнено інформацію, щодо технологій одержання рослинних екстрактів. Проаналізовано сучасні методи екстракції серед яких динамічна екстракція, як економічно вигідний метод. Встановлено, що пневматичний прес-екстрактор фірми Sraml d.o.o. (Словенія) ефективно використовується в харчовій галузі для переробки плодово-ягідної продукції, проте його застосування фармації для одержання рослинних екстрактів не вивчено. Узагальнено інформацію про використання лікарської рослинної сировини та екстрактів на їх основі для лікування захворювань дихальних шляхів. Зібрано дані про хімічний склад та біологічно активні речовини, що екстрагуються та застосування пеларгонії очиткової коріння, плюща звичайного листя та материнки звичайної трави.

2. Обґрунтовано загальну концепцію методів досліджень ЛРС, таблеток та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Сформульовано цільовий профіль таблеток та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ». Описано систему планування досліджень, вибрано математичну моделі експерименту для вибору умов екстракції, допоміжних речовин та умов виготовлення потенційних лікарських форм. Для відтворення технології динамічної екстракції розроблено лабораторну установку з використанням двох мацераторів, насосів, матеріальних трубопроводів та трубопроводів із подачею теплоносія.

3. Встановлено основні технологічні характеристики ЛРС коріння пеларгонії очиткової, листя плюща звичайного, трави материнки звичайної та їх фітокомпозицій: волога, розмір розмолу, насипні об'єми до та після усадки, насипні густини до та після усадки, коефіцієнти набухання (для пеларгонії очиткової коріння – 4,5; плюща звичайного листя – 3,9; материнки звичайної трави – 4,1) та поглинання (для пеларгонії очиткової коріння – 1,52; плюща звичайного листя – 2,13; материнки звичайної трави – 2,09). За результатами проведених досліджень відповідно до одержаних виходів екстрактивних речовин та маркерних сполук виявлено доцільність використання відповідної нативної рослинної сировини, оскільки досліджувані фітокомпозиції не залежно від співвідношення компонентів уступають по вказаних показниках. Визначено необхідні об'єми екстрагенту (для пеларгонії очиткової коріння – 4,5 л; плюща звичайного листя – 9,78 л; материнки звичайної трави – 8,36 л) та оптимальне співвідношення сировини до екстрагенту у лабораторному екстракторі (для пеларгонії очиткової коріння – 1:1,8; плюща звичайного листя – 1:3,91 л; материнки звичайної трави – 1:3,35л).

4. Підібрано оптимальні умови екстрагування, а саме екстрагент та час екстракції для кожного досліджуваного зразка. Так для материнки трави це 70% етанол, для коріння пеларгонії – 40% етанол, а для листя плюща – 30% етанол. При екстрагуванні методом мацерації час за який досягається «плато екстракції» для материнки звичайної трави складає – 24 год, для пеларгонії очиткової коріння – 16 год, для плюща звичайного листя – 20 год. При екстрагуванні методом динамічної екстракції встановлено, що час екстрагування за який досягається «плато екстракції» для трави материнки складає – 12 год, для коріння пеларгонії – 8 год, а для листя плюща – 12 год. Також динамічна екстракція дозволяє

використовувати етанол нижчої концентрації (10%) для екстракції коріння пеларгонії.

5. Порівняно технологію динамічної екстракції із традиційною технологією мацерації материнки звичайної трави (*Origanum vulgare*), плюща звичайного листя (*Hedera hibernica*), пеларгонії очиткової коріння (*Pelargonium sidoides*). Вираховано, що при використанні пневматичного прес-екстрактора, тривалість процесу коротоший до 46,7%, зниження вмісту етанолу у екстрагенті до 21,43%, а також отримано більший вихід екстракту з 1 кг завантажуваної сировини до 47,83%.

6. Визначено оптимальні умови згущення материнки трави екстракту рідкого (60-70 °С, тривалість упарювання до 5 год), пеларгонії коріння екстракту рідкого (80-90 °С, тривалість упарювання 5,5 - 7,5 год) та плюща листя екстракту рідкого (65 – 70 °С, тривалість упарювання до 5 год). Підібрано умови та тип сушарки для отримання пеларгонії кореню екстракту сухого (тривалість сушіння 4 год на роторно-розпилювальній сушарці) та листя плюща екстракту сухого (тривалість сушіння 6 год на сушарці стрічкового типу).

7. Досліджено суміші екстрактів із різним вмістом маркерних речовин на антимікробну та антиоксидантну активність та виявлено перспективність використання суміші екстрактів із співвідношення із вмістом активних інгредієнтів танінів 2%, гедерозид 2,5 мг та суміші тимолу і карвакролу 2 мг, як активний фармацевтичний інгредієнт для потенційних лікарських форм.

8. Проаналізовано фармацевтичні ринки України та Європи та визначено сиропи та таблетки, як найбільш затребовані на ринку лікарські форми.

9. На основі експериментальних даних підібрано оптимальний склад 100 г сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» містить: Пеларгонії коренів екстракт сухий (4–7:1 екстрагент — етанол 10 % об/об) – 0,007 г, Плюща листя

екстракт сухий (4–8:1 екстрагент — етанол 30 % об/об) – 0,02 г, Материнки трави екстракту густого (5–15:1 екстрагент — етанол 70 % об/об, отриманого із материнки екстракту рідкого 1:1,5-2) – 4 г, спирт етиловий 96% – 8,973 г, ніпагіну – 0,5 г, калій броміду – 1,0 г, цукрового сиропу – 85,5 г.

10. На основі експериментальних даних підібрано оптимальний склад таблетки «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ»: Пеларгонії коренів екстракт сухий (4–7:1 екстрагент — етанол 10 % об/об) – 0,0029 г, Плюща листя екстракт сухий (4–8:1 екстрагент — етанол 30 % об/об) – 0,001 г, Материнки трави екстракту густого (5–15:1 екстрагент — етанол 70 % об/об, отриманого із материнки екстракту рідкого 1:1,5-2) – 0,57 г, гранулаку 70 – 0,1055 г, аеросилу – 0,0725 г, крохмалю картопляного – 0,0039 г, натрій кроскармелози – 0,0119 г. Підібрано умови нанесення та склад плівкового покриття на основі композиції «Opadry II Pink» (33 G24509): концентрація розчину плівкоутворюючої системи – 10 %, кількість полімеру на 300 г таблеток – 15 г, температура повітря під газорозподільною решіткою в установці псевдозрідженого шару - 75 °С. У перерахуванні на масу таблетки, покритої оболонкою, кількість покриття склала 1,104 % (0,0090 г).

11. Вивчено стабільність досліджувальних сиропу та таблеток. Встановлено, що потенційні лікарські форми у вигляді таблеток «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» та сиропу «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ» зберігають фізико-хімічну стабільність, упродовж 24-ти місяців на момент захисту дисертаційних досліджень.

12. Розроблену лабораторну технологію масштабовано для впровадження в Хімічному цеху АТ «Галичфарм», та сформовано проєкти нормативної документації контролю якості та проєкти технологічних регламентів виготовлення материнки трави екстракту густого, пеларгонії

очиткової екстракту сухого та плюща екстракту сухого, таблеток та сиропу
«ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні. Центр громадського здоров'я України : веб сайт. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini> (дата звернення: липень 2021)
- 2 Capasso, R., Izzo, A. A., Pinto, L., Bifulco, T., Vitobello, C., & Mascolo, N. (2000). Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*, 71, S58-S65.
- 3 Bryda, O. R., & Stadnytska, N. Y. (2021). Pelargonium sidoides, heder a hibernica та origanum vulgare в складі фармацевтичних препаратів представлених на ринках України та Польщі. *Фармацевтичний часопис*, (3), 37-49.
- 4 Белей, С. Я., Грошовий, Т. А., Белей, Н. М., & Дарзулі, Н. П. (2018). Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях. *Фармацевтичний часопис*, (2), 82-87.
- 5 Галенові препарати: веб сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3184/galenovi-preparati> (дата звернення: липень 2021)
- 6 Новогаленові препарати: веб сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1263/novogalenovi-preparati> (дата звернення: липень 2021)
- 7 Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., ... & Omar, A. K. M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of food engineering*, 117(4), 426-436.
- 8 Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(1), 1.
- 9 Chua, L. S. (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 805-817.
- 10 Gupta, A., Naraniwal, M., & Kothari, V. (2012). Modern extraction methods for preparation of bioactive plant extracts. *International journal of applied and natural sciences*, 1(1), 8-26.

-
- 11 Буряк, М. В., & Хохленкова, Н. В. (2018). Аналіз сучасних методів екстракції лікарської рослинної сировини. *Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика* (pp. 153-159).
- 12 Гладух, Є. В., Кисличенко, О. А., Тернинко, І. І., & Чуєшов, В. І. (2009). Розробка технології получения сухого екстракта из растительного сбора. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*, 4(1), 19-21.
- 13 Чумак, О. О., & Безрукавий, Є. А. (2015). Дослідження параметрів екстракції листя берези бородавчастої та вибір оптимального режиму отримання екстракту. *Військова медицина України*, (15, № 2), 70-77.
- 14 Вишневська, М. С. Розробка складу та технології крапель «Урохол» для застосування в урології : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / М. С. Вишневська. - Х., 2012. - 30 с. - Бібліогр. : с. 22-24.
- 15 Павлюк, І. В. (2016). Екстрагування шроту рослинної сировини з метою одержання комплексу біологічно активних сполук.
- 16 Daud, N. M., Putra, N. R., Jamaludin, R., Norodin, N. S. M., Sarkawi, N. S., Hamzah, M. H. S., ... & Salleh, L. M. (2022). Valorisation of plant seed as natural bioactive compounds by various extraction methods: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 119, 201-214.
- 17 Jha, A. K., & Sit, N. (2022). Extraction of bioactive compounds from plant materials using combination of various novel methods: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 119, 579-591.
- 18 Господарчук, М. В. (2020). Дослідження процесу екстракції з використанням кавітаційних технологій для отримання БАР (Master's thesis, КПІ ім. Ігоря Сікорського).
- 19 Макаренко, А. А., & Авдєєва, Л. Ю. (2022). Огляд новітніх методів екстрагування рослинної сировини. *Біотехнологія XXI століття*, 185-186.
- 20 Дем'яненко, Д. В. (2011). Дослідження динаміки процесу екстракції ліпофільного комплексу із суцвіть *Tilia cordata*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, (24, № 2), 18-22.
- 21 SRAML Food Processing Equipment Specialists: веб сайт. URL: <https://sraml.com/> (дата звернення: червень 2021)

-
- 22 Романенко, Є. А., Кошовий, О. М., Комісаренко, А. М., & Штриголь, С. Ю. (2015). Фітохімічне вивчення рідкого екстракту трави кропиви собачої та дослідження його психотропної активності. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*, (24 (5)), 212-218.
- 23 Пат. на корисну модель № 57573 Україна МПК А61К 36/73 (2006.01), А61К 131/00 (2006.01), А61Р 13/02 (2006.01), А61Р 19/06 (2006.1). Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією / Панова О. М., Штриголь С. Ю., Криворучко О. В., Ковальов В. М. – Власник НФАУ. - № u201007400; заявл. 14.06.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5. – 4 с.
- 24 Кошовий, О. М., Передерій, Є. О., Осолодченко, Т. П., Ковальова, А. М., & Комісаренко, А. М. (2011). Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської.. *Клінічна фармація*. - 1. - С. 26-29. - Бібліогр. : с. 29.
- 25 Zagayko, A. L., Kukhtenko, O. S., Galuzinska, L. V., & Hladukh, V. Y. (2018). Дослідження кардіопротекторних властивостей густого екстракту «Кардіостен». *Ukrainian biopharmaceutical journal*, (3 (56)), 30-33.
- 26 Pylypenko, D., & Krasnopolsky, Y. (2019). Виділення та очистка куркуміноїдів із кореневища *Curcuma Longa* L. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, (4 (61)), 60-64.
- 27 Заушицина, В. В., Прохоров, О. М., & Житнецький, І. В. (2000). *Процес концентрування екстракту кореня валеріани* (Doctoral dissertation).
- 28 Черевко, О. І., Кіптела, Л. В., Загорулько, О. Є., & Постольнік, Д. В. (2009). Удосконалення процесу концентрування хмелевих екстрактів. *Прогресивні техніка та технології харчових виробництв ресторанного господарства і торгівлі*, (2), 225-229.
- 29 Ботко, А. С., Січкарь, А. А., Сичкарь, А. А., Бобрицька, Л. О., & Бобрицкая, Л. А. (2020). Вибір допоміжних речовин і технології виготовлення таблеток з сухим екстрактом півонії.
- 30 Андрюшаєва, О. В., Рубан, О. А., Маслій, Ю. С., & Русак, І. В. (2021). Оптимізація процесу одержання сухого екстракту листя айру звичайного.
- 31 Гнатенко, М. А. *Розробка технології пектинових екстрактів та способу їх сушіння* (Doctoral dissertation, Київ.: 2002.–165 с).

-
- 32 Шутюк, В. В., Бессараб, О. С., & Василенко, С. М. (2013). Режими сушіння екстракту топінамбура в розпилювальній сушарці. *Ukrainian Food Journal*. 2013. Volume 2. Issue 2. 215-220
- 33 Krakowska-Sieprawska, A., Kielbasa, A., Rafińska, K., Ligor, M., & Buszewski, B. (2022). Modern Methods of Pre-Treatment of Plant material for the extraction of bioactive compounds. *Molecules*, 27(3), 730.
- 34 Кулик, О. П., & Ханик, Я. М. (2001). Проблеми сушіння капілярно-пористих колоїдних тіл природного походження. *Науковий вісник НЛТУ України*, 11(2), 66-69.
- 35 Falih, A., Ahmed, N. M., & Rashid, M. (2022). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles by fresh and dry alhagi plant. *Materials Today: Proceedings*, 49, 3624-3629.
- 36 Сидоров, Ю. І. (2012). Промислові ліофільні сушарки періодичної дії в біотехнології. *Biotechnology*, (5, № 6), 39-46.
- 37 Masłowski, M., Aleksieiev, A., Miedzianowska, J., Efenberger-Szmechtyk, M., & Strzelec, K. (2022). Antioxidant and Anti-Aging Activity of Freeze-Dried Alcohol-Water Extracts from Common Nettle (*Urtica dioica* L.) and Peppermint (*Mentha piperita* L.) in Elastomer Vulcanizates. *Polymers*, 14(7), 1460.
- 38 Pop, A., Bogdan, C., Fizesan, I., Iurian, S., Carpa, R., Bacali, C., ... & Moldovan, M. L. (2022). In Vitro Evaluation of Biological Activities of Canes and Pomace Extracts from Several Varieties of *Vitis vinifera* L. for Inclusion in Freeze-Drying Mouthwashes. *Antioxidants*, 11(2), 218.
- 39 Белей, С. Я., & Грошовий, Т. А. (2015). Визначення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетолістого. *Фармацевтичний часопис*, (2), 22-25.
- 40 Banožić, M., Vladić, J., Banjari, I., Velić, D., Aladić, K., & Jokić, S. (2023). Spray Drying as a Method of Choice for Obtaining High Quality Products from Food Wastes—A Review. *Food Reviews International*, 39(4), 1953-1985.
- 41 Khan, N. H., Abdulbaqi, I. M., Darwis, Y., Aminu, N., & Chan, S. Y. (2022). A stability-indicating HPLC-UV method for the quantification of anthocyanin in Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* L.) spray-dried extract, oral powder, and lozenges. *Heliyon*, 8(3), e09177.
- 42 Кіндзера, Д., Госовський, Р., & Атаманюк, В. (2019). Інтенсифікація внутрішньодифузійного масоперенесення та насичення теплового агенту

вологою для підвищення енергоефективності сушіння рослинної біомаси. Scientific Works, 83(1), 103-109. <https://doi.org/10.15673/swonaft.v83i1.1426>

43 Pasechny, D. S., Smotraeva, I. V., & Balanov, P. E. (2022, November). Lyophilization effect on rosehip extract physico-chemical properties. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2767, No. 1, p. 020012). AIP Publishing LLC.

44 Belwal, T., Cravotto, C., Prieto, M. A., Venskutonis, P. R., Daglia, M., Devkota, H. P., ... & Cravotto, G. (2022). Effects of different drying techniques on the quality and bioactive compounds of plant-based products: a critical review on current trends. *Drying Technology*, 40(8), 1539-1561.

45 Міжнародна класифікація хвороб. : веб сайт. URL: <http://surgery.org.ua/Documents/Details/aa535505-419d-4d67-a9e7-5c6d4b8f1ced?title=MizhnarodniiKodifikatorKhvorobMkkh10> (дата звернення 25.03.2022).

46 Losacco, Caterina; Perillo, Antonella. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25.34: 33901-33910.

47 Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, Zhang S, Cao T, Yang C, Li M, Guo G, Chen X, Chen Y, Lei M, Liu H, Zhao J, Peng P, Wang C-Y, Du R. 2020. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 173:185–192.

48 Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T, Shuai H, Yuan S, Wang Y, Hu B, Yip CC-Y, Tsang JO-L, Huang X, Chai Y, Yang D, Hou Y, Chik KK-H, Zhang X, Fung AY-F, Tsoi H-W, Cai J-P, Chan W-M, Ip JD, Chu AW-H, Zhou J, Lung DC, Kok K-H, To KK-W, Tsang OT-Y, Chan K-H, Yuen K-Y. 2020. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 1:e14–e23.

49 Iwasawa T, Sato M, Yamaya T, Sato Y, Uchida Y, Kitamura H, Hagiwara E, Komatsu S, Utsunomiya D, Ogura T. 2020. Ultra-high-resolution computed tomography can demonstrate alveolar collapse in novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Jpn J Radiol* 38:394–398.

50 Zhang Y, Xu Z, Cao Y. Host Antiviral Responses against Avian Infectious Bronchitis Virus (IBV): Focus on Innate Immunity. *Viruses*. 2021; 13(9):1698. <https://doi.org/10.3390/v13091698>

51 Gang Wang, Jenny Hallberg, Petra Um Bergström, Christer Janson, Göran Pershagen, Olena Gruzieva, Marianne van Hage, Antonios Georgelis, Anna Bergström, Inger Kull, Anders Lindén, Erik Melén *European Respiratory Journal* 2021 57: 2002120; **DOI:** 10.1183/13993003.02120-2020

52 Ceccato, A., Di Giannatale, P., Nogas, S., & Torres, A. (2021). Safety considerations of current drug treatment strategies for nosocomial pneumonia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(2), 181-190. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1857362>

53 Ceccato, A., Di Giannatale, P., Nogas, S., & Torres, A. (2021). Safety considerations of current drug treatment strategies for nosocomial pneumonia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(2), 181-190. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1857362>

54 Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L. C., & Murdoch, D. R. (2011). Viral pneumonia. *The Lancet*, 377(9773), 1264-1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)

55 Фітотерапія при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання: веб сайт. URL: <https://health-ua.com/article/32017-ftoterapiya-pri-grz--nespetsifichnih-zahvoryuvannyah-organv-dihannya> (дата звернення 25.03.2022)

56 Sargin, S. A. (2021). Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113319.

57 Chen, K., Wu, W., Hou, X., Yang, Q., & Li, Z. (2021). A review: antimicrobial properties of several medicinal plants widely used in Traditional Chinese Medicine. *Food Quality and Safety*, 5.

58 Khairan, K., Idroes, R., Tallei, T. E., Nasim, M. J., & Jacob, C. (2021). Bioactive Compounds from Medicinal Plants and their Possible Effect as Therapeutic Agents against COVID-19: A Review. *Current Nutrition & Food Science*, 17(6), 621-633.

59 Flores, G. P. E., Tirado, J. D. T., Acosta, R. M. I., Aguirre, J. A. C., Pescador, M. I. G. N., Flores, M. C., ... & Guzman, E. L. (2021). Protective effect of commercial extracts of oregano (*Lippia graveolens*) against cardiac ischemia-reperfusion damage. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(10), 461-465.

60 Chaachouay, N., Douira, A., & Zidane, L. (2021). COVID-19, prevention and treatment with herbal medicine in the herbal markets of Salé Prefecture, North-Western Morocco. *European journal of integrative medicine*, 42, 101285.

-
- 61 Токарева, Н. М., Агафонова, О. О., & Петренко, Л. Л. (2021). Фітотерапія при гострих риносинуситах у дітей. *Здоров'я дитини= Zdorov'e Rebenka*, 16(2), 152-157.
- 62 Alqethami, A., & Aldhebiani, A. Y. (2021). Medicinal plants used in Jeddah, Saudi Arabia: phytochemical screening. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 805-812.
- 63 Mahajan, D. R., Tatiya, A. U., Girase, M. V., Patil, C. R., Jamkhande, P. G., Surana, S. J., & Kalaskar, M. G. (2022). Phytochemical and pharmacological validation of folklore medicine practiced in south-western Satpuda Ranges (India) for management of inflammatory conditions. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114813.
- 64 Malabadi, R. B., Meti, N. T., & Chalannavar, R. K. (2021). Role of herbal medicine for controlling coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19). *International Journal of Research and Scientific Innovations*. 2021a, 8(2), 135-165.
- 65 Белей С.Я., Грошовий Т.А., Белей Н.М., Дарзулі Н.П. Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 82-87.
- 66 Косаковський, А. Л. Я. (2021). Використання фітопрепаратів при рецидивних хворобах верхніх дихальних шляхів у дітей.
- 67 Kayser, O., Latte, K., Kolodziej, H., & Hammerschmidt, F. J. (1998). Composition of the essential oils of *Pelargonium sidoides* DC. and *Pelargonium reniforme* Curt. *Flavour and Fragrance Journal*, 13(3), 209-212.
- 68 Panara, A., Aalizadeh, R., & Thomaidis, N. S. (2022). Chemical characterisation of *Pelargonium sidoides* root based on LC-QToF-MS non-target screening strategies. *Phytochemical Analysis*, 33(1), 40-56.
- 69 Matthys, H., & Wurglics, M. (2016). *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections. *PHARMAKON*, 4(4), 383-389.
- 70 Timmer, A., Guenther, J., Motschall, E., Ruecker, G., Antes, G., & Kern, W. V. (2013). *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
- 71 Gajewski, A., Kośmider, A., Nowacka, A., Puk, O., & Wiciński, M. (2021). Potential of herbal products in prevention and treatment of COVID-19. Literature review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112150.

-
- 72 Yousefian, Z., Golkar, P., & Mirjalili, M. H. (2021). Production enhancement of medicinally active coumarin and phenolic compounds in hairy root cultures of *Pelargonium sidoides*: the effect of elicitation and sucrose. *Journal of Plant Growth Regulation*, 40(2), 628-641.
- 73 Dumlupınar, B., Karatoprak, G. Ş., Fırat, M., & Akkol, E. K. (2021). Appraisal of the antimicrobial and cytotoxic potentials of nanoparticles biosynthesized from the extracts of *Pelargonium quercetorum* Agnew. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 26(11), 1089-1096.
- 74 Terlizzi, M., Colarusso, C., Di Maio, U., Pinto, A., & Sorrentino, R. (2021). The combination of N-Acetyl-L-Cysteine, *Pelargonium sidoides* and *Justicia adhatoda* (NAXX) exerts bacteriostatic activity against *S. aureus* and *E. coli*. *Natural Product Research*, 35(23), 5360-5363.
- 75 Manganyi, M. C., Tchatchouang, C. D. K., Regnier, T., Bezuidenhout, C. C., & Ateba, C. N. (2019). Bioactive compound produced by endophytic fungi isolated from *Pelargonium sidoides* against selected bacteria of clinical importance. *Mycobiology*, 47(3), 335-339.
- 76 Samie, S., Trollope, K. M., Joubert, L. M., Makunga, N. P., & Volschenk, H. (2019). The antifungal and *Cryptococcus neoformans* virulence attenuating activity of *Pelargonium sidoides* extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 235, 122-132.
- 77 Ibrahim, M. M., Abd El Ghani, S., & Abd El-Moez, S. I. (2018). Phytochemical analysis and antimicrobial activities of different callus extracts of *Pelargonium sidoides* DC. against food borne pathogenic bacteria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(4), 109-118.
- 78 Rosato, A., Vitali, C., Gallo, D., Balenzano, L., & Mallamaci, R. (2008). The inhibition of *Candida* species by selected essential oils and their synergism with amphotericin B. *Phytomedicine*, 15(8), 635-638.
- 79 Witte, K., Koch, E., Volk, H. D., Wolk, K., & Sabat, R. (2020). The herbal extract EPs® 7630 increases the antimicrobial airway defense through monocyte-dependent induction of IL-22 in T cells. *Journal of Molecular Medicine*, 98, 1493-1503.
- 80 Celiloğlu, C., Çelik, Ü., & Levent, F. (2022). Immunomodulating Agents for Pediatric Ear, Nose, and Throat Infections. *Pediatric ENT Infections* (pp. 1053-1061). Springer, Cham.
- 81 Ouedrhiri, W., Balouiri, M., Bouhdid, S., Harki, E. H., Moja, S., & Greche, H. (2018). Antioxidant and antibacterial activities of *Pelargonium*

asperum and Ormenis mixta essential oils and their synergistic antibacterial effect. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 29860-29867.

82 Panara, A., Aalizadeh, R., & Thomaidis, N. S. (2022). Chemical characterisation of Pelargonium sidoides root based on LC-QToF-MS non-target screening strategies. *Phytochemical Analysis*, 33(1), 40-56.

83 Qasaymeh, R. M. (2021). *Phytochemical, Biological, and Molecular Docking Studies on Fraxinus excelsior, Stachys arabica, Pelargonium sidoides, and Pelargonium reniforme* (Doctoral dissertation, University of Strathclyde).

84 Seifert, G., Funk, P., Reineke, T., & Lehmacher, W. (2021). Influence of EPs 7630 on Antipyretic Comedication and Recovery from Acute Tonsillopharyngitis in Children: A Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trials. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 16(03), 122-128.

85 Keck, T., Strobl, A., Weinhaeusel, A., Funk, P., & Michaelis, M. (2021). Pelargonium extract EPs 7630 in the treatment of human corona virus-associated acute respiratory tract infections—a secondary subgroup-analysis of an open-label, uncontrolled clinical trial. *Frontiers in pharmacology*, 12, 981.

86 Jekabsone, A., Sile, I., Cochis, A., Makrecka-Kuka, M., Laucaityte, G., Makarova, E., ... & Dambrova, M. (2019). Investigation of antibacterial and antiinflammatory activities of proanthocyanidins from pelargonium sidoides DC root extract. *Nutrients*, 11(11), 2829.

87 Al Jitan, S., Alkhoori, S. A., & Yousef, L. F. (2018). Phenolic acids from plants: Extraction and application to human health. *Studies in natural products chemistry*, 58, 389-417.

88 Russell, W., & Duthie, G. (2011). Plant secondary metabolites and gut health: the case for phenolic acids. *Proceedings of the Nutrition Society*, 70(3), 389-396.

89 Solovchenko, A., & Schmitz-Eiberger, M. (2003). Significance of skin flavonoids for UV-B-protection in apple fruits. *Journal of experimental botany*, 54(389), 1977-1984.

90 Oniga, I., Pușcaș, C., Silaghi-Dumitrescu, R., Olah, N. K., Sevastre, B., Marica, R., ... & Hanganu, D. (2018). Origanum vulgare ssp. vulgare: Chemical composition and biological studies. *Molecules*, 23(8), 2077.

91 Войцехівська, О. В., Ситар, О. В., & Таран, Н. Ю. (2015). Фенольні сполуки: різноманіття, біологічна активність, перспективи

застосування. Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія: Біологія, (1), 104-119.

92 Takeda, K., Tochika, Y., Fukazawa, R., & Mori, T. (1993, September). Flavonoids as UV-protectant. In *International Symposium on Natural Phenols in Plant Resistance* 381 (pp. 348-354).

93 Salvo, A., La Torre, G. L., Rotondo, A., Cicero, N., Gargano, R., Mangano, V., ... & Dugo, G. (2019). Multiple analytical approaches for the organic and inorganic characterization of *Origanum vulgare* L. samples. *Natural product research*, 33(19), 2815-2822.

94 Lukas, B., Schmiderer, C., & Novak, J. (2015). Essential oil diversity of European *Origanum vulgare* L.(Lamiaceae). *Phytochemistry*, 119, 32-40.

95 Yan, F., Azizi, A., Janke, S., Schwarz, M., Zeller, S., & Honermeier, B. (2016). Antioxidant capacity variation in the oregano (*Origanum vulgare* L.) collection of the German National Genebank. *Industrial Crops and Products*, 92, 19-25.

96 Goyal, S., Tewari, G., Pandey, H. K., & Kumari, A. (2021). Exploration of Productivity, Chemical Composition, and Antioxidant Potential of *Origanum vulgare* L. Grown at Different Geographical Locations of Western Himalaya, India. *Journal of Chemistry*, 2021.

97 Salvo, A., La Torre, G. L., Rotondo, A., Cicero, N., Gargano, R., Mangano, V., ... & Dugo, G. (2019). Multiple analytical approaches for the organic and inorganic characterization of *Origanum vulgare* L. samples. *Natural product research*, 33(19), 2815-2822.

98 Lukas, B., Schmiderer, C., & Novak, J. (2015). Essential oil diversity of European *Origanum vulgare* L.(Lamiaceae). *Phytochemistry*, 119, 32-40.

99 Yan, F., Azizi, A., Janke, S., Schwarz, M., Zeller, S., & Honermeier, B. (2016). Antioxidant capacity variation in the oregano (*Origanum vulgare* L.) collection of the German National Genebank. *Industrial Crops and Products*, 92, 19-25.

100 Goyal, S., Tewari, G., Pandey, H. K., & Kumari, A. (2021). Exploration of Productivity, Chemical Composition, and Antioxidant Potential of *Origanum vulgare* L. Grown at Different Geographical Locations of Western Himalaya, India. *Journal of Chemistry*, 2021.

101 Тагаєва, О. О., Павленко, К. А., & Бондаренко, Б. (2013). Флавоноїди та їх вплив на організм людини (Doctoral dissertation).

-
- 102 Sarikurkcu, C., Zengin, G., Oskay, M., Uysal, S., Ceylan, R., & Aktumsek, A. (2015). Composition, antioxidant, antimicrobial and enzyme inhibition activities of two *Origanum vulgare* subspecies (subsp. *vulgare* and subsp. *hirtum*) essential oils. *Industrial Crops and Products*, 70, 178-184.
- 103 Coccimiglio, J., Alipour, M., Jiang, Z. H., Gottardo, C., & Suntres, Z. (2016). Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- 104 Şahin, F., Güllüce, M., Daferera, D., Sökmen, A., Sökmen, M., Polissiou, M., ... & Özer, H. (2004). Biological activities of the essential oils and methanol extract of *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey. *Food control*, 15(7), 549-557.
- 105 Маркітан, В. М., Маркітан, В. М., Рубан, О. А., Рубан, Е. А., Хохлова, Л. М., & Хохлова, Л. Н. (2020). Лікарські рослини як джерело природних антиоксидантів.
- 106 Zhang, X. L., Guo, Y. S., Wang, C. H., Li, G. Q., Xu, J. J., Chung, H. Y., ... & Wang, G. C. (2014). Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food chemistry*, 152, 300-306.
- 107 Beltrán, J. M. G., Silvera, D. G., Ruiz, C. E., Campo, V., Chupani, L., Faggio, C., & Esteban, M. Á. (2020). Effects of dietary *Origanum vulgare* on gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) immune and antioxidant status. *Fish & shellfish immunology*, 99, 452-461.
- 108 de Torre, M. P., Vizmanos, J. L., Caverro, R. Y., & Calvo, M. I. (2020). Improvement of antioxidant activity of oregano (*Origanum vulgare* L.) with an oral pharmaceutical form. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110424.
- 109 Pezzani, R., Vitalini, S., & Iriti, M. (2017). Bioactivities of *Origanum vulgare* L.: An update. *Phytochemistry reviews*, 16(6), 1253-1268.
- 110 Oniga, I., Puşcaş, C., Silaghi-Dumitrescu, R., Olah, N. K., Sevastre, B., Marica, R., ... & Hanganu, D. (2018). *Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical composition and biological studies. *Molecules*, 23(8), 2077.
- 111 Khan, M., Khan, S. T., Khan, M., Mousa, A. A., Mahmood, A., & Alkhathlan, H. Z. (2019). Chemical diversity in leaf and stem essential oils of *Origanum vulgare* L. and their effects on microbicidal activities. *AMB Express*, 9(1), 1-15.

-
- 112 Tapiero, J., Salamanca, G., & Marín, C. (2019). Analysis of volatile compounds and antioxidant activity of the essential oil of oregano (*Origanum vulgare* L.). *Adv Med Plant Res*, 7(2), 54-60.
- 113 Dutra, T. V., Castro, J. C., Menezes, J. L., Ramos, T. R., do Prado, I. N., Junior, M. M., ... & de Abreu Filho, B. A. (2019). Bioactivity of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil against *Alicyclobacillus* spp. *Industrial Crops and Products*, 129, 345-349.
- 114 Simirgiotis, M. J., Burton, D., Parra, F., López, J., Muñoz, P., Escobar, H., & Parra, C. (2020). Antioxidant and antibacterial capacities of *Origanum vulgare* L. essential oil from the arid Andean Region of Chile and its chemical characterization by GC-MS. *Metabolites*, 10(10), 414.
- 115 Xie, Y., Huang, Q., Rao, Y., Hong, L., & Zhang, D. (2019). Efficacy of *Origanum vulgare* essential oil and carvacrol against the housefly, *Musca domestica* L.(Diptera: Muscidae). *Environmental Science and Pollution Research*, 26(23), 23824-23831.
- 116 Barbosa, L. N., Alves, F. C. B., Andrade, B. F. M. T., Albano, M., Rall, V. L. M., Fernandes, A. A. H., ... & Junior, A. F. (2020). Proteomic analysis and antibacterial resistance mechanisms of *Salmonella Enteritidis* submitted to the inhibitory effect of *Origanum vulgare* essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of proteomics*, 214, 103625.
- 117 Pham, H. N., Tran, C. A., Trinh, T. D., Nguyen Thi, N. L., Tran Phan, H. N., Le, V. N., ... & Phung, V. T. (2022). UHPLC-Q-TOF-MS/MS Dereplication to Identify Chemical Constituents of *Hedera helix* Leaves in Vietnam. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2022.
- 118 Ain, Q. U., David, M., Ijaz, M. U., & Jahan, S. (2022). Assessment of antiandrogenic and antispermatogenic activity of *Hedera nepalensis* in adult male rats. *Andrologia*, 54(3), e14353.
- 119 Shokry, A. A., El-Shiekh, R. A., Kamel, G., Bakr, A. F., & Ramadan, A. (2022). Bioactive phenolics fraction of *Hedera helix* L.(common ivy leaf) standardized extract ameliorates LPS-induced acute lung injury in the mouse model through the inhibition of proinflammatory cytokines and oxidative stress. *Heliyon*, 8(5), e09477.
- 120 TATIA, R., TOMA, A., MOLDOVAN, L., Zălaru, C., & Călinescu, I. (2020). Phytochemical and antiproliferative potential of *Hedera helix* extract fractions. *Buletin Științific UPB, Seria B: Chimie și Știința Materialele*

-
- 121 Shawky, E., & El Sohafy, S. M. (2020). Untargeted and targeted chemical profiling for efficacy-directed discrimination of *Hedera helix* L. subspecies using HPTLC-image analysis and HPTLC/MS. *Industrial Crops and Products*, 145, 111980.
- 122 Bezruk, I., Kotvitska, A., Korzh, I., Materiienko, A., Gubar, S., Budanova, L., ... & Georgiyants, V. (2020). Combined approach to the choice of chromatographic methods for routine determination of hederacoside C in ivy leaf extracts, capsules, and syrup. *Scientia Pharmaceutica*, 88(2), 24.
- 123 Charlwood, B. V., & Lis-Balchin, M. (2002). 20 Micropropagation and biotechnological approaches to tissue culture of *Pelargonium* species and production of essential oils of scented. *Geranium and Pelargonium: History of Nomenclature, Usage and Cultivation*, 218.
- 124 Sierocinski, E., Holzinger, F., & Chenot, J. F. (2021). Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *European journal of clinical pharmacology*, 77(8), 1113-1122.
- 125 Olszanecka-Glinianowicz, M., Doniec, Z., Schönknecht, K., & Almgren-Rachtan, A. (2020). The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek*, 73(4), 668-673.
- 126 Ur Rehman, K., Hamayun, M., Yaseen, T., Butt, Z. A., Ahmad, G., & Wali, S. (2022). The Usefulness of Common IVY (*Hedera helix* L.) Extracts Against Bacterial and Fungal Pathogens Found in Local Hospitals. *Pakistan Journal of Scientific & Industrial Research Series B: Biological Sciences*, 65(1).
- 127 Nawrot, J., Gornowicz-Porowska, J., Budzianowski, J., Nowak, G., Schroeder, G., & Kurczewska, J. (2022). Medicinal Herbs in the Relief of Neurological, Cardiovascular, and Respiratory Symptoms after COVID-19 Infection A Literature Review. *Cells*, 11(12), 1897.
- 128 Sierocinski, E., Holzinger, F., & Chenot, J. F. (2021). Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 1113-1122.
- 129 Stevens, V., Thijs, S., Bongaerts, E., Nawrot, T., Marchal, W., Van Hamme, J., & Vangronsveld, J. (2021). Ambient air pollution shapes bacterial and fungal ivy leaf communities. *Microorganisms*, 9(10), 2088.
- 130 Hong, G., Kim, Y. I., Park, S. J., Lee, S. Y., Kim, J. W., Yoon, S. H., ... & Chung, J. (2021). Effects of a Mixture of Ivy Leaf Extract and *Coptidis* rhizome on Patients with Chronic Bronchitis and Bronchiectasis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4024.

-
- 131 Rehman, K. U., Hamayun, M., Butt, Z. A., Yaseen, T., Shah, S. H., & Wali, S. (2022). In vitro anticancer, antioxidants, and phytotoxic efficacy of the heder helix and moringa oleifera extracts. *Pak. J. Bot*, 54(5), 1981-1986.
- 132 Soulimani, R., Dicko, A., Baudelaire, E., & Bouayed, J. (2021). Increased anti-inflammatory activity and enhanced phytochemical concentrations in superfine powders obtained by controlled differential sieving process from four medicinal plants. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
- 133 Meurer, F., Schulte-Michels, J., Häberlein, H., & Franken, S. (2021). Ivy leaves dry extract EA 575® mediates biased β 2-adrenergic receptor signaling. *Phytomedicine*, 90, 153645.
- 134 Baharara, H., Moghadam, A. T., Sahebkar, A., Emami, S. A., Tayebi, T., & Mohammadpour, A. H. (2021). The effects of ivy (*Hedera helix*) on respiratory problems and cough in humans: a review. *Natural Products and Human Diseases: Pharmacology, Molecular Targets, and Therapeutic Benefits*, 361-376.
- 135 Baharara, H., Moghadam, A. T., Sahebkar, A., Emami, S. A., Tayebi, T., & Mohammadpour, A. H. (2021). The Effects of Ivy (*Hedera helix*) on Respiratory Problems and Cough in Humans: A Review. *Natural Products and Human Diseases*, 361-376.
- 136 Bezruk, I., Materiienko, A., Gubar, S., Proskurina, K., Budanova, L., Ivanauskas, L., & Georgiyants, V. (2020). Estimation of the influence of the environmental factors on the accumulation of phytochemicals and antioxidant capacity in the ivy leaves (*Hedera helix* L.). *Natural Product Research*, 1-6.
- 137 Masi, M., Bashiri, S., Cimmino, A., Bahmani, Z., Abdollahzadeh, J., & Evidente, A. (2021). Phytotoxins produced by two *Biscogniauxia rosacearum* strains, causal agents of grapevine trunk diseases, and charcoal canker of oak trees in Iran. *Toxins*, 13(11), 812.
- 138 Унгуриян, Л. М., Тихонов, О. І., & Тихонов, А. І. (2009). Розробка складу і технології сиропу "Прополіс-ЛМ".
- 139 Давтян, Л. Л., Хомич, О. О., Руденко, В. В., Шматенко, В. В., & Оліфірова, Т. Ф. (2017). Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. *Військова медицина України*, 17 (1), 68-71.
- 140 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. – Х. РІПЕГ, 2001 – с 522

141 МОЗ України. Наказ №339 : веб сайт. URL:

<https://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=7108> (Дата звернення 14.04.2021)

142 Бондаренко, А. С., Гладух, Є. В., & Чуєшов, В. І. (2021). Доцільність використання пропіленгліколю у складі рослинного сиропу.

143 Шмалько, О. О., Вишневська, Л. І., Яковенко, В. К., & Пісковацький, Ю. Г. (2016). Технологічні дослідження з розробки основи корегованої лікарської форми. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (4), 4-8.

144 Шевченко, В. О. (2014). Фармацевтична композиція у формі орального розчину для лікування серцево-судинних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*, 23 (4), 540-544.

145 Слюсар, О. А., & Гордзієвська, Н. А. Підбір корекції смаку для рідких лікарських засобів орального застосування у вигляді сиропів. *Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини*, 147.

146 Алмакаєва, Л. Г., & Бегунова, Н. В. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот. *До запровадження Державної Фармакопеї України*, 53.

147 Материенко, А. С., Грудько, В. А., & Георгиянц, В. А. (2013). Разработка методик определения тартразина и кармуазина в сиропе «Грипаут бэйби». *Актуальные проблемы медицины*, 24-25 (168), 232-238.

148 Diabagate, H. M., Traore, S., Soro, D., Cisse, M., & Brou, K. (2021). Biochemical Characterization and Nutritional Profile of Jam and Syrup from Saba senegalensis fruit in Cote d'Ivoire. *Journal of Food Research*, 9(6), 1-67.

149 Гудзенко, О. П., Немятих, О. Д., & Кулдиркаєва, К. В. (2013). Дослідження активності антимікробних консервантів в дитячому сиропі на основі соку смородини чорної та етамзилату. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*, 8 (1), 244-247.

150 Гудзенко, А. П., Немятых, О. Д., & Кулдыркаєва, Е. В. (2013). Исследование активности антимикробных консервантов в детском сиропе на основе сока смородины черной и этамзилата. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*, 8(1), 244-247.

151 Neofotistos, A. D. G., Gkountanas, K., Boutsikaris, H., & Dotsikas, Y. (2021). A Validated RP-HPLC Method for the Determination of Butamirate Citrate and Benzoic Acid in Syrup, Based on an Experimental Design Assessment of Robustness. *Separations*, 8(10), 163.

-
- 152 Гуреева, С. М. (2013). Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону. *Фармаком*, (2), 20-24.
- 153 Дручок, М. І., & Белей, Н. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються при виробництві таблеток на основі рослинних екстрактів. *Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій УкрІНТЕІ, 2020 р. (Посвідчення УкрІНТЕІ № 278 від 02.07. 2019 р.)*, 92.
- 154 Басакіна, І. І., Дмитрієвський, Д. І., & Шрам, Н. А. (2012). Оптимізація складу та технології виробництва шипучих таблеток Комбітусин. *Український медичний альманах*, 15 (5), 22-25.
- 155 Могилюк, В. В., & Давтян, Л. Л. (2015). Вплив розчинних наповнювачів із різним розміром часток на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток. *Фармац. часопис*, (2), 40-48.
- 156 Зборовська, Т. В., Капустянський, І. Ю., Євсєєва, Л. В., Губарь, С. М., Губін, Ю. І., Безчаснюк, О. М., ... & Безчаснюк, Е. М. (2009). Дослідження валідаційних характеристик методики кількісного визначення цинку в антидіарейному лікарському засобі.
- 157 Тригубчак, О. В., & Грошовий, Т. А. (2010). Дослідження кількостей допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. *Запорожский медицинский журнал*, 12 (1), 101-104.
- 158 Кучеренко, Л. І. (2008). Порівняльна оцінка допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 78-82.
- 159 Yezerska, O. I. (2015). Дослідження впливу питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту цикорію і кукурудзи. *Ліки України*, 5 (191), 52-53.
- 160 Будняк, Л. І. (2021). Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі екстракту примули дрібнозубчастої методом вологої грануляції. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1 (66), 4-9.
- 161 Кучеренко, Л. І., Німенко, Г. Р., & Моряк, З. Б. (2017). Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном методом вологої грануляції. *Фармацевтичний часопис*, (3), 39-46..

162 Бембенек, М. (2019). Виробництво гранулянтів з дрібнозернистих матеріалів при допомозі процесу двоступеневої грануляції. *Молодий вчений*, 1 (65), 179-183.

163 Burdak, K. S., Yarnyh, T. G., & Borshchevska, M. I. (2017). Розробка технології одержання таблеток на основі адеметіонін 1, 4-бутандисульфонату. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*, (1).

164 МОЗ України. Наказ №339: веб сайт. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text> (Дата звернення 15.04.2021)

165 . Дослідження асортименту і функціональних властивостей похідних лактози і крохмалю та якості первинного пакування у виробництві твердих лікарських форм / О. О. Мельников, В. П. Талабко, О. К. Ямнюк, С. М. Гуреева // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. - Київ : КНУТД, 2019. - Вип. 2, Т. 2. - С. 253-265.

166 Коваль, В. М., & Грошовий, Т. А. (2013). Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагілату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї. *Фармацевтичний часопис*, (1), 74-78..

167 Січкарь А., Сайко І., Манський О. (2017). Способи вирішення проблеми налипання таблеткової маси при пресуванні таблеток. *ВВК 72 N 81*, 539.

168 Буткевич, Т. А., Сятиня, М. Л., & Попович, В. П. (2017). Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток сухого порошку біомаси *Flammulina velutipes*. *Фармацевтичний часопис*, (3), 47-51.

169 Андрейчук, Я. Р. (2016). Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00. 01 Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

170 Колісник, Т. Є. Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя чорниці звичайної для лікування цукрового діабету : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Т. Є. Колісник. - Харків, 2019. - 23 с. - Бібліогр. : с. 18-20..

171 Chernetska, S., & Beley, N. (2020). Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток методом прямого пресування на основі екстракту материнки звичайної. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, (4 (65)), 10-15.

172 Чернецька, С. Б. (2021). Теоретичне і експериментальне обґрунтування складу та технології фітосубстанції материнки звичайної та таблеток на її основі (Doctoral dissertation, Тернопіль).

173 Malek, W. A. A., Ruban, O. A., Kutova, O. V., & Gerbina, N. A. (2019). Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, (3 (60)), 23-28.

174 Orlovetska, N. F., Dankevych, O. S., Redkin, R. G., & Shmalii, E. I. (2020). Вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном. *News of Pharmacy*, (2 (100)), 37-43.

175 Чернецька, С. Б., & Белей, Н. М. Вивчення нових допоміжних речовин в якості вологорегуляторів при розробці твердої лікарської форми на основі екстракту материнки звичайної. *Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій УкрІНТЕІ, 2020 р. (Посвідчення УкрІНТЕІ № 278 від 02.07. 2019 р.)*, 111.

176 Іщенко, О. В., Плавач, В. П., Ляшок, І. О., Кучинська, Д. А., & Ресницький, І. В. (2017). Модифіковані полісахариди у фармації. In *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття*. Київський національний університет технологій та дизайну.

177 Самойленко А. М. Фармацевтична розробка лікарського засобу противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток : дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація / А. М. Самойленко ; наук. кер. Г. В. Тарасенко ; рец. Т. А. Пальчевська. – Київ : КНУТД, 2021. – 111 с..

178 Пальчевська, Т. А., Салій, О. О., Баула, О. П., Пальчевський, К. В., & Оніщук, О. М. (2021). Роль допоміжних речовин триметамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. *Фармацевтичний журнал*.

179 Хромільова, О. В. (2019). Вибір захисної полімерної оболонки для таблеток-ядер L-аргініну з тіотриазоліном. *Фармацевтичний часопис*, (2), 23-29.

-
- 180 Демчук, М. Б., & Грошовий, Т. А. (2014). Дослідження впливу барвників на якість полімерної оболонки таблеток фамотидину з тіотріазоліном. *Фармацевтичний часопис*, (4). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2011.4.2747>
- 181 Кучеренко, Л. І. (2013). Розробка плівкоутворюючого складу і технології нанесення полімерної оболонки на таблетки Індотрил. *Запорожский медицинский журнал*, (5), 76-79.
- 182 Хромильова, О. В. (2019). Вибір захисної полімерної оболонки для таблеток-ядер L-аргініну з тіотріазоліном. *Фармацевтичний часопис*, (2), 23-29.
- 183 Янковський, Я. В., Заінчовська, Н. Л., & Резніченко, А. В. (2018). Особливості та перспективи застосування плівкового покриття для таблеток пролонгованої дії. In *Наукові розробки молоді на сучасному етапі*. Київський національний університет технологій та дизайну.
- 184 Borzunov, Y. Y., Butska, V. Y., Kutaini, A. A., & Stromko, S. B. (2008). Substantiation of technology of a film covering of tablets, on «Darsil-Darnitsa». *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (1), 66-69.
- 185 Гордієнко, А. Д., Чуєшов, В. І., & Кричковская, Л. В. (2019). *Створення таблетованого комбінованого пробіотика з кишковорозчинним покриттям для лікування дисбіозу та його дослідження* (Doctoral dissertation, Національний фармацевтичний університет).
- 186 Державний реєстр лікарських засобів України: веб сайт. URL: <http://www.drlz.com.ua> (Дата звернення 13.06.2021)
- 187 Rejestru Produktów Leczniczych: веб сайт. URL: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl> (Дата звернення 13.06.2021)
- 188 Austrian medicinal product index – Online Search for medicinal products: веб сайт. URL: <http://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx> (Дата звернення 13.06.2021)
- 189 Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: веб сайт. URL: <http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/> (Дата звернення 13.06.2021)
- 190 Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques: веб сайт. URL: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> (Дата звернення 13.06.2021)

-
- 191 Benvenuti nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA: веб сайт. URL: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home> (Дата звернення 13.06.2021)
- 192 Medicinal Product Register Of Latvia: веб сайт. URL: <http://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?&lang=en> (Дата звернення 13.06.2021)
- 193 VAPRIS: веб сайт. URL: <http://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications> (Дата звернення 13.06.2021)
- 194 Malta Medicine: веб сайт. URL: <http://www.medicinesauthority.gov.mt/advanced-search> (Дата звернення 13.06.2021)
- 195 Medicines Information Bank: веб сайт. URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/en> (Дата звернення 13.06.2021)
- 196 SUKL: веб сайт. URL: <http://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovvej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov> (Дата звернення 13.06.2021)
- 197 CIMA: веб сайт. URL: <http://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Дата звернення 13.06.2021)
- 198 Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket): веб сайт. URL: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta?activeTab=1> (Дата звернення 13.06.2021)

ДОДАТКИ

Додаток А

J00-J99				J00-J99. ХВОРОБИ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ
	J00-J06			J00-J06. Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів
		J00		J00. Гострий назофарингіт (нежить)
			J00.00	Гострий назофарингіт (нежить)
		J01		J01. Гострий синусит
			J01.00	Гострий синусит верхньої щелепи
			J01.10	Гострий фронтальний синусит
			J01.20	Гострий етмоїдальний синусит
			J01.30	Гострий сфеноїдальний синусит
			J01.40	Гострий пансинусит
			J01.80	Інший гострий синусит
			J01.90	Гострий синусит, неуточнений
		J02		J02. Гострий фарингіт
			J02.00	Стрептококовий фарингіт
			J02.80	Гострий фарингіт, спричинений іншими уточненими збудниками
			J02.90	Гострий фарингіт, неуточнений
		J03		J03. Гострий тонзиліт
			J03.00	Стрептококовий тонзиліт
			J03.80	Гострий тонзиліт, спричинений іншими уточненими збудниками
			J03.90	Гострий тонзиліт, неуточнений
		J04		J04. Гострий ларингіт та трахеїт
			J04.00	Гострий ларингіт
			J04.10	Гострий трахеїт
			J04.20	Гострий ларинготрахеїт
		J05		J05. Гострий обструктивний ларингіт (круп) та епіглотит
			J05.00	Гострий обструктивний ларингіт (круп)
			J05.10	Гострий епіглотит
		J06		J06. Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинних або неуточнених локалізацій
			J06.00	Гострий ларингофарингіт
			J06.80	Інші гострі інфекції верхніх дихальних шляхів з множинними локалізаціями
			J06.90	Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, неуточнена
	J10-J18			J10-J18. Грип та пневмонія
		J10		J10. Грип, спричинений ідентифікованим вірусом грипу
			J10.00	Грип з пневмонією, вірус грипу ідентифікований
			J10.10	Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу ідентифікований
			J10.80	Грип з іншими проявами, вірус грипу ідентифікований
		J11		J11. Грип, вірус не ідентифікований
			J11.00	Грип з пневмонією, вірус не ідентифікований
			J11.10	Грип з іншими респіраторними проявами, вірус не ідентифікований
			J11.80	Грип з іншими проявами, вірус не ідентифікований

		J12		J12. Вірусна пневмонія, не класифікована в інших рубриках
			J12.00	Аденовірусна пневмонія
			J12.10	Пневмонія, спричинена респіраторносинциціальним вірусом
			J12.20	Пневмонія, спричинена вірусом парагрипу
			J12.80	Інша вірусна пневмонія
			J12.90	Вірусна пневмонія, не уточнена
		J13		J13. Пневмонія, спричинена <i>Streptococcus pneumoniae</i>
			J13.00	Пневмонія, спричинена <i>Streptococcus pneumoniae</i>
		J14		J14. Пневмонія, спричинена <i>Haemophilus influenzae</i>
			J14.00	Пневмонія, спричинена <i>Haemophilus influenzae</i>
		J15		J15. Бактеріальна пневмонія, не класифікована в інших рубриках
			J15.00	Пневмонія, спричинена <i>Klebsiella pneumoniae</i>
			J15.10	Пневмонія, спричинена <i>Pseudomonas</i>
			J15.20	Пневмонія стафілококова
			J15.30	Пневмонія стрептококова, групи B
			J15.40	Пневмонія, спричинена іншими стрептококами
			J15.50	Пневмонія, спричинена <i>Escherichia coli</i>
			J15.60	Пневмонія, спричинена іншими аеробними грамнегативними бактеріями
			J15.70	Пневмонія, спричинена <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
			J15.80	Інша бактеріальна пневмонія
			J15.90	Бактеріальна пневмонія, не уточнена
		J16		J16. Пневмонія, спричинена іншими інфекційними агентами, не класифікованими в інших рубриках
			J16.00	Пневмонія, спричинена хламідіями
			J16.80	Пневмонія, спричинена іншими уточненими інфекційними агентами
		J17		J17. Пневмонія при хворобах, класифікованих в інших рубриках
			J17.00	Пневмонія при бактеріальних хворобах, класифікованих в інших рубриках
			J17.10	Пневмонія при вірусних хворобах, класифікованих в інших рубриках
			J17.20	Пневмонія при мікозах
			J17.30	Пневмонія при паразитарних хворобах
			J17.80	Пневмонія при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках
		J18		J18. Пневмонія без уточнення збудника
			J18.00	Бронхопневмонія, не уточнена
			J18.10	Дольова пневмонія, не уточнена
			J18.20	Гіпостатична пневмонія, не уточнена
			J18.80	Інша пневмонія, збудник не уточнений
			J18.90	Пневмонія, не уточнена
	J20-J22			J20-J22. Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів
		J20		J20. Гострий бронхіт
			J20.00	Гострий бронхіт, спричинений <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
			J20.10	Гострий бронхіт, спричинений <i>Haemophilus influenza</i>
			J20.20	Гострий бронхіт, спричинений стрептококом
			J20.30	Гострий бронхіт, спричинений вірусом Коксакі
			J20.40	Гострий бронхіт, спричинений вірусом парагрипу

			J20.50	Гострий бронхіт, спричинений респіраторносинцитіальним вірусом
			J20.60	Гострий бронхіт, спричинений риновірусом
			J20.70	Гострий бронхіт, спричинений еховірусом
			J20.80	Гострий бронхіт, спричинений іншими уточненими агентами
			J20.90	Гострий бронхіт, не уточнений
		J21		J21. Гострий бронхіоліт
			J21.00	Гострий бронхіоліт, спричинений респіраторносинцитіальним вірусом
			J21.80	Гострий бронхіоліт, спричинений іншими уточненими агентами
			J21.90	Гострий бронхіоліт, не уточнений
		J22		J22. Гостра респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів, не уточнена
			J22.00	Гостра респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів, не уточнена
	J30-J39			J30-J39. Інші хвороби верхніх дихальних шляхів
		J30		J30. Вазомоторний та алергічний риніт
			J30.00	Вазомоторний риніт
			J30.10	Алергічний риніт, зумовлений пилком рослин
			J30.20	Інший сезонний алергічний риніт
			J30.30	Інший алергічний риніт
			J30.40	Алергічний риніт, не уточнений
		J31		J31. Хронічний риніт, назофарингіт та фарингіт
			J31.00	Хронічний риніт
			J31.10	Хронічний назофарингіт
			J31.20	Хронічний фарингіт
		J32		J32. Хронічний синусит
			J32.00	Хронічний верхньощелепний синусит
			J32.10	Хронічний фронтальний синусит
			J32.20	Хронічний етмоїдальний синусит
			J32.30	Хронічний сфеноїдальний синусит
			J32.40	Хронічний пансинусит
			J32.80	Інші хронічні синусити
			J32.90	Хронічний синусит, не уточнений
		J33		J33. Поліп носа
			J33.00	Поліп носової порожнини
			J33.10	Поліпозна дегенерація синусу
			J33.80	Інші поліпи синусу
			J33.90	Поліп носа, не уточнений
		J34		J34. Інші хвороби носа та синусів носа
			J34.00	Абсцес, фурункул та карбункул носа
			J34.10	Кіста або мукоцеле носового синусу
			J34.20	Зміщена носова перетинка
			J34.30	Гіпертрофія носових раковин
			J34.80	Інші уточнені хвороби носа та носових синусів
		J35		J35. Хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів
			J35.00	Хронічний тонзиліт
			J35.10	Гіпертрофія мигдаликів

		J35.20	Гіпертрофія аденоїдів
		J35.30	Гіпертрофія мигдаликів одночасно з гіпертрофією аденоїдів
		J35.80	Інші хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів
		J35.90	Хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів, неуточнені
	J36		J36. Перитонзиллярний абсцес
		J36.00	Перитонзиллярний абсцес
	J37		J37. Хронічний ларингіт та ларинготрахеїт
		J37.00	Хронічний ларингіт
		J37.10	Хронічний ларинготрахеїт
	J38		J38. Хвороби голосових зв'язок та гортані, не класифіковані в інших рубриках
		J38.00	Параліч голосових складок та гортані
		J38.10	Поліп голосових складок та гортані
		J38.20	Вузлики голосових складок
		J38.30	Інші хвороби голосових складок
		J38.40	Набряк гортані
		J38.50	Спазм гортані
		J38.60	Стеноз гортані
		J38.70	Інші хвороби гортані
	J39		J39. Інші хвороби верхніх дихальних шляхів
		J39.00	Ретрофарингеальний та парафарингеальний абсцес
		J39.10	Інші абсцеси глотки
		J39.20	Інші хвороби глотки
		J39.30	Гіперчутлива реакція верхніх дихальних шляхів неуточненої локалізації
		J39.80	Інші уточнені хвороби верхніх дихальних шляхів
		J39.90	Хвороба верхніх дихальних шляхів, неуточнена
J40-J47			J40-J47. Хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів
	J40		J40. Бронхіт, не уточнений як гострий або хронічний
		J40.00	Бронхіт, не уточнений як гострий або хронічний
	J41		J41. Простий та слизовогнійний хронічний бронхіт
		J41.00	Простий хронічний бронхіт
		J41.10	Слизовогнійний хронічний бронхіт
		J41.80	Змішаний, простий та слизовогнійний хронічний бронхіт
	J42		J42. Неуточнений хронічний бронхіт
		J42.00	Неуточнений хронічний бронхіт
	J43		J43. Емфізема
		J43.00	Синдром МакЛеода
		J43.10	Панлобулярна емфізема
		J43.20	Емфізема центрилобулярна
		J43.80	Інша емфізема
		J43.90	Емфізема, неуточнена
	J44		J44. Інша хронічна обструктивна хвороба легенів
		J44.00	Хронічна обструктивна хвороба легенів з гострою респіраторною інфекцією нижніх дихальних шляхів
		J44.10	Хронічна обструктивна хвороба легенів з загостренням, неуточнена
		J44.80	Інша уточнена хронічна обструктивна хвороба легенів

		J44.90	Хронічна обструктивна хвороба легенів, неуточнена
	J45		J45. Астма
		J45.00	Астма з переважанням алергічного компоненту
		J45.01	Астма - інтерметирована
		J45.02	Астма - персистирована (легка стадія)
		J45.03	Астма - персистирована (средня стадія)
		J45.04	Астма - персистирована (важка стадія)
		J45.10	Неалергічна астма
		J45.80	Змішана астма
		J45.90	Астма, неуточнена
	J46		J46. Астматичний стан (status asthmaticus)
		J46.00	Астматичний стан (status asthmaticus)
	J47		J47. Бронхоектатична хвороба
		J47.00	Бронхоектатична хвороба
J60-J70			J60-J70. Хвороби легень, внаслідок зовнішніх факторів
	J60		J60. Пневмоконіоз вугільника
		J60.00	Пневмоконіоз вугільника
	J61		J61. Пневмоконіоз внаслідок впливу азбесту та інших мінеральних речовин
		J61.00	Пневмоконіоз внаслідок впливу азбесту та інших мінеральних речовин
	J62		J62. Пневмоконіози внаслідок кремнієвого пилу
		J62.00	Пневмоконіоз, спричинений пилом тальку
		J62.80	Пневмоконіоз, спричинений дією іншого пилу, що містить кремній
	J63		J63. Пневмоконіоз, спричинений іншим неорганічним пилом
		J63.00	Алюмініоз (легенів)
		J63.10	Бокситний фіброз (легенів)
		J63.20	Бериліоз
		J63.30	Графітний фіброз (легенів)
		J63.40	Сидероз
		J63.50	Станоз
		J63.80	Пневмоконіоз, спричинений дією інших уточнених видів неорганічного пилу
	J64		J64. Неуточнений пневмоконіоз
		J64.00	Неуточнений пневмоконіоз
	J65		J65. Пневмоконіоз, пов'язаний з туберкульозом
		J65.00	Пневмоконіоз, пов'язаний з туберкульозом
	J66		J66. Хвороба дихальних шляхів, спричинена специфічним органічним пилом
		J66.00	Бісиноз
		J66.10	Хвороба тіпальників льону
		J66.20	Канабіноз
		J66.80	Хвороба дихальних шляхів, спричинена іншим уточненим органічним пилом
	J67		J67. Гіперсенситивний пневмоніт, спричинений органічним пилом
		J67.00	Легеня фермера
		J67.10	Багасоз
		J67.20	Легеня птахівника

		J67.30	Субероз
		J67.40	Легеня особи, що працює з солодом
		J67.50	Легеня особи, що працює з грибами
		J67.60	Легеня збиральника кори клена
		J67.70	Легеня особи, що контактує з кондиціонером чи зволожувачем повітря
		J67.80	Гіперсенситивні пневмоніти, спричинені іншим органічним пилом
		J67.90	Гіперсенситивні пневмоніти, спричинені неуточненим органічним пилом
	J68		J68. Респіраторні стани, спричинені вдиханням хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.00	Бронхіт та пневмоніт, спричинені вдиханням хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.10	Гострий набряк легенів при вдиханні хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.20	Запалення верхніх дихальних шляхів при вдиханні хімічних речовин, газів, димів і парів, не класифіковані в інших рубриках
		J68.30	Інші гострі та підгострі респіраторні стани, спричинені дією хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.40	Хронічні респіраторні стани, спричинені дією хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.80	Інші респіраторні стани, спричинені дією різних хімічних речовин, газів, димів і парів
		J68.90	Неуточнені респіраторні стани, пов'язані з дією хімічних речовин, газів, димів і парів
	J69		J69. Пневмоніт, спричинений твердими речовинами та рідинами
		J69.00	Пневмоніт, спричинений аспірацією їжею та блювотними масами
		J69.10	Пневмоніт, спричинений вдиханням масел та есенцій
		J69.80	Пневмоніт, спричинений іншими твердими речовинами та рідинами
	J70		J70. Респіраторні стани, спричинені іншими зовнішніми агентами
		J70.00	Гострі легеневі прояви, спричинені іонізуючою радіацією
		J70.10	Хронічні та інші легеневі прояви, спричинені іонізуючою радіацією
		J70.20	Гострі медикаментозні ураження інтерстиціальної тканини легенів
		J70.30	Хронічні медикаментозні ураження інтерстиціальної тканини легенів
		J70.40	Медикаментозні ураження інтерстиціальної тканини легенів, неуточнені
		J70.80	Респіраторні стани, спричинені іншими уточненими зовнішніми агентами
		J70.90	Респіраторні стани, спричинені неуточненими зовнішніми агентами
J80-J84			J80-J84. Інші респіраторні хвороби, які травмують інтерстиціальну тканину
	J80		J80. Респіраторний дистрессиндром у дорослих
		J80.00	Респіраторний дистрессиндром у дорослих
	J81		J81. Набряк легені
		J81.00	Набряк легені
	J82		J82. Легенева еозинофілія, не класифікована в інших рубриках
		J82.00	Легенева еозинофілія, не класифікована в інших рубриках
	J84		J84. Інші інтерстиціальні хвороби легенів
		J84.00	Альвеолярні та парієтоальвеолярні ураження
		J84.10	Інші інтерстиціальні хвороби легенів із згадкою про фіброз

		J84.80	<i>Інші уточнені інтерстиціальні хвороби легенів</i>
		J84.90	<i>Інтерстиціальна легенева хвороба, неуточнена</i>
J85-J86			J85-J86. Гнійні захворювання нижніх дихальних шляхів
	J85		J85. Абсцес легені та середостіння
		J85.00	<i>Гангрена та некроз легені</i>
		J85.10	<i>Абсцес легені з пневмонією</i>
		J85.20	<i>Абсцес легені без пневмонії</i>
		J85.30	<i>Абсцес середостіння</i>
	J86		J86. Піоторакс
		J86.00	<i>Піоторакс із свищем (норицею)</i>
		J86.90	<i>Піоторакс без свища (нориці)</i>
J90-J94			J90-J94. Інші хвороби плеври
	J90		J90. Плевральний випіт, не класифікований в інших рубриках
		J90.00	<i>Плевральний випіт, не класифікований в інших рубриках</i>
	J91		J91. Плевральний випіт при захворюваннях, класифікованих в інших рубриках
		J91.00	<i>Плевральний випіт при захворюваннях, класифікованих в інших рубриках</i>
	J92		J92. Плевральна бляшка
		J92.00	<i>Плевральна бляшка із згадкою про азбестоз</i>
		J92.90	<i>Плевральна бляшка без згадки про азбестоз</i>
	J93		J93. Пневмоторакс
		J93.00	<i>Спонтанний пневмоторакс напруження</i>
		J93.10	<i>Інші форми спонтанного пневмотораксу</i>
		J93.80	<i>Інші види пневмотораксу</i>
		J93.90	<i>Пневмоторакс, неуточнений</i>
	J94		J94. Інші ураження плеври
		J94.00	<i>Хілусний випіт</i>
		J94.10	<i>Фіброторакс</i>
		J94.20	<i>Гемоторакс</i>
		J94.80	<i>Інші уточнені ураження плеври</i>
		J94.90	<i>Ураження плеври, неуточнене</i>
J95-J99			J95-J99. Інші хвороби органів дихання
	J95		J95. Респіраторні порушення після медичних процедур, не класифіковані в інших рубриках
		J95.00	<i>Порушення функціонування трахеостоми</i>
		J95.10	<i>Гостра легенева недостатність після хірургічної торакальної операції</i>
		J95.20	<i>Гостра легенева недостатність після хірургічної не торакальної операції</i>
		J95.30	<i>Хронічна легенева недостатність після хірургічної операції</i>
		J95.40	<i>Синдром Мендельсона</i>
		J95.50	<i>Стеноз під власне голосовим апаратом після медичних процедур</i>
		J95.80	<i>Інші післяпроцедурні респіраторні порушення</i>
		J95.90	<i>Респіраторні порушення після медичних процедур, неуточнені</i>
	J96		J96. Дихальна недостатність, не класифікована в інших рубриках
		J96.00	<i>Гостра респіраторна недостатність</i>

			J96.10	<i>Хронічна респіраторна недостатність</i>
			J96.90	<i>Респіраторна недостатність, неуточнена</i>
		J98		<i>J98. Інші порушення дихання</i>
			J98.00	<i>Хвороби бронхів, не класифіковані в інших рубриках</i>
			J98.10	<i>Легеневий колапс</i>
			J98.20	<i>Інтерстиціальна емфізема</i>
			J98.30	<i>Компенсаторна емфізема</i>
			J98.40	<i>Інші ураження легенів</i>
			J98.50	<i>Хвороби середостіння, не класифіковані в інших рубриках</i>
			J98.60	<i>Хвороби діафрагми</i>
			J98.80	<i>Інші уточнені респіраторні порушення</i>
			J98.90	<i>Респіраторне ураження, неуточнене</i>
		J99		<i>J99. Респіраторні порушення при хворобах, класифікованих в інших рубриках</i>
			J99.00	<i>Ревматоїдна хвороба легені (M05.1)</i>
			J99.10	<i>Респіраторні порушення при системних захворюваннях сполучної тканини</i>
			J99.80	<i>Респіраторні порушення при інших захворюваннях, класифікованих в інших рубриках</i>

Додаток Б

Використання ЛРС при лікуванні верхніх дихальних шляхів

Класифікація АТС	Терапевтична дія	ЛРС	ГЛЗ
R05 R02	Протимікробна дія: поліфеноли, флаваноїдні сполуки	Плоди анісу	Нашатирно-анісові краплі, суха мікстура від кашлю
		Трава материнки	Грудний збір №1
		Трава чебрецю	Пертусин
		Трава шавлії	Бронхофіт, Інгаліпт- здоров'я форте з ромашкою, Інгафітол- 1,
		Трава багна	Фітобронхол
		Листя евкаліпту	Хлорофіліпт, Евкафіліпт
		Коріння пеларгонії	Резістол, Умкалор
R05	Відхаркувальна (Муколітична) дія: полісахариди	Корінь алтеї	Мукалтин, Алтейка
		Листя подорожника	Грудний збір №2, Стоптусин, Гербіон
		Листя/квіти липи	Бронхофіт
		Мох ісландський	Ісла
		Квіти мальви	Гербіон

Класифікація АТС	Терапевтична дія	ЛРС	ГЛЗ
R05	Відхаркувальна (рефлекторна): тритерпенові сапоніни та алкалоїди	Трави первоцвіту	Гербіон, Парален, Синупрет, Фринол
		Трава фіалки	Інсті
		Листя плюща	Гербіон, Пектолван та ін
		Коріння оману	Імунофіт, Бронхофіт
R05	Протизапальна дія: дубильні речовини	Коріння пеларгонії	Резістол, Умкалор
		Коріння солодки	Доктор Мом, сироп із солодки, Бронхофіт, грудний збір №2
		Коріння оману	Імунофіт, Бронхофіт
		Квіти календули	Фітобронхол
		Квіти липи	Бронхофіт
		Листя подорожника	Грудний збір №2, Стоптусин, Гербіон
		Трава шавлії	Бронхофіт
R05		Плоди анісу	Нашатирно-анісові краплі, АРІДА® суха

Класифікація АТС	Терапевтична дія	ЛРС	ГЛЗ
	Бронхорозширювальна дія: ефіролеткі сполуки		мікстура від кашлю для дітей
		Трава материнки	Грудний збір №1
		Трава чебрецю	Пертусин
		Трава шавлії	Бронхофіт
		Трава багна	Фітобронхол
н/п	Потогінна: органічні кислоти	Ягоди малини	н/п
		Плоди Калини	н/п
		Ягоди журавлини	н/п
R05 R02	Седативна, проти кашлюва дія	Квіти ромашки	Бронхофіт, Інгаліпт- форте, Імупрет
		коріння валеріани	Інсті

Додаток В

Специфікація контролю якості Материнки Трави екстракту густого

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	В'язка зеленувато-бура речовина із характерним запахом	Органолептично
Ідентифікація	Тимол та Карвакрол На хроматограмі випробовуваного розчину повинні бути присутні піки, які співпадають за часом утримування з піками тимолу та карвакролу розчину порівняння	ДФУ 2.2.28
Вміст етанолу	Не більше 15%	ДФУ 2.2.28
Сухий залишок	Не менше 70%	ДФУ 2.8.16
Важкі метали	Не більше 0,01%	ДФУ 2.4.8 Метод А
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Не більше 10^4 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Не більше 10^2 КУО в 1 г Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі Не більше 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 25 г	ДФУ 2.6.12, 2.6.31 і 5.1.8 Категорія В
Кількісне визначення	Сумарний вміст тимолу і карвакролу в 1 г екстракту не менше 0,25 мг	ДФУ 2.2.28

Додаток Г

Специфікація контролю якості Листя плюща екстракту сухого

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Аморфний порошок від світлобурого до бурого кольору із слабким специфічним запахом	Органолептично
Ідентифікація	Гедерозид. На хроматограмі випробовуваного розчину має з'являтися пляма на рівні розчину порівняння та відповідати їй за кольором	ДФУ 2.2.27
pH	Від 3,0 до 7,5	ДФУ 2.2.3
Залишки органічних розчинників	Етанол Не більше 0,5%	ДФУ 2.2.28
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 10%	ДФУ 2.2.32
Важкі метали	Не більше 0,01%	ДФУ 2.4.8 Метод А
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Не більше 10^4 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Не більше 10^2 КУО в 1 г Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі Не більше 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 25 г	ДФУ 2.6.12, 2.6.31 і 5.1.8 Категорія В
Кількісне визначення	Вміст глікозидів в перерахунку на Гедерозид та суху речовину має бути не менше 25%	ДФУ 2.2.25

Додаток Г

Специфікація контролю якості Пеларгонії корення екстракту сухого

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Аморфний порошок від червоного до темнокоричневого кольору із слабким специфічним запахом	Органолептично
Ідентифікація	Таніни. На хроматограмі випробовуваного розчину має з'являтися характерні флуоросцентні пляма на рівні розчину порівняння та відповідати їй за кольором	ДФУ 2.2.27
рН	Від 3,0 до 7,5	ДФУ 2.2.3
Залишки органічних розчинників	Етанол Не більше 0,5%	ДФУ 2.2.28
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 10%	ДФУ 2.2.32
Важкі метали	Не більше 0,01%	ДФУ 2.4.8 Метод А
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Не більше 10^4 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Не більше 10^2 КУО в 1 г Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі Не більше 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 25 г	ДФУ 2.6.12, 2.6.31 і 5.1.8 Категорія В
Кількісне визначення	Вміст танінів в перерахунку на пірагол та суху речовину має бути не менше 0,14%	ДФУ 2.2.25

Додаток Д

Проект ТІ до ТР на отримання Материнки Трави екстракту густого

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
Стадія 1. Зважування сировини			
1.1	Провести очистку Ваг КП-4	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.2	Отримати із складу зберігання сировини, разом із аналітичними листками: - Трава материнки звичайної (Втрата в масі при висушуванні – не вище 5%)_____ - Спирт етиловий (Кількісний вміст етолу не менше 95%)_____	Отримано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.3	Провести переkontrolь маси та об'єму отриманої сировини на завантаження згідно ЛЗК: - Трава материнки звичайної (не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовин)_____ - Спирт етиловий (не менше 234,5 л.а.а.)_____	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 2 Приготування 70% екстрагенту			
2.1.	Провести очистку: Апарату для приготування екстрагенту	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Спирт етиловий – 234,5 л.а.а. - Вода питна 101,86 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.3.	Перемішати вміст Апарату для приготування	Виконано [] _____	Підтверджено [] _____

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	екстрагенту упродовж 15 хв	<i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	<i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
2.4.	Проконтролювати кількість одержаного екстрагенту та вміст етолу в ньому: - Екстрагенту - 335,0 л - Вміст етолу - 70%	Проконтрольовано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Перевірено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
Стадія 3. Екстракція			
3.1.	Провести очистку обладнання: - Пневматичний прес-екстрактор - Збірник екстракту - Фільтр	Виконано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
3.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Трава материнки звичайної <i>(не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовин)</i> - Екстрагент 70% - 335,0 л	Виконано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
3.3.	Задати програму екстракції: - Швидкість обертів барабану – 4 об/хв - Температура реакційного середовища - 25°C - Циркуляція – 1 год після 3 годин обертів (3 цикла) - Загальна тривалість екстракції – 12 годин	Виконано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
3.4.	Задати програму витіснення екстракту в збірник нефільтрованого екстракту: - сила пресингу – 2 атм	Виконано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
3.5.	Зафіксувати кількість одержаного екстракту - кількість екстракту нефільтрованого	Виконано [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	(не менше 175,0 л)_____		(Прізвище, підпис, дата)
3.6	Відстояти екстракт 24 год	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.7.	Здекантувати екстракт - кількість екстракту декантованого (не менше 170,0 л)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.8.	Профільтувати декантований екстракт крізь фільтри марки К-200 - кількість екстракту профільтрованого (не менше 150,0 л)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 4. Упарювання			
4.1.	Провести очистку обладнання: - Вакуум-випарний апарат - Збірник відгону	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.2.	Завантажити в Вакуум випарний апарат: - Екстракт профільрований	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.3.	Задати програму упарювання: - Вакуум – -0,9 кгс/м ² - Температура реакційного середовища – не вище 70°C - Продувка – 2 рази/хв - Загальна тривалість упарювання – 5,5 годин	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.4.	Зафіксувати кількість упареного екстракту - кількість густого екстракту (не більше 20,0 кг)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
Стадія 5. Фасування, пакування та маркування			
5.1.	Вивантажити екстракт до пластикової тари	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.2.	Зафіксувати масу упакованого екстракту: - брутто _____ кг - нетто _____ кг	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.3.	Здати продукт на склад готової продукції	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

Додаток Е

Проект ТІ до ТР для отримання Листя плюща екстракту сухого

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
Стадія 1. Зважування сировини			
1.1	Провести очистку Ваг КП-4	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.2	Отримати із складу зберігання сировини, разом із аналітичними листками: - Листя плюща звичайного (Втрата в масі при висушуванні – не вище 5%)_____ - Спирт етиловий (Кількістний вміст етолу не менше 95%)_____	Отримано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.3	Провести переkontrolь маси та об'єму отриманої сировини на завантаження згідно ЛЗК: - Листя плюща звичайного (не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовин)_____ - Спирт етиловий (не менше 117,3 л.а.а.)_____	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 2 Приготування 30% екстрагенту			
2.1.	Провести очистку: Апарату для приготування екстрагенту	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Спирт етиловий – 117,3 л.а.а. - Вода питна 270,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.3.	Перемішати вміст Апарату для приготування екстрагенту упродовж 15 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ _____

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
			(Прізвище, підпис, дата)
2.4.	Проконтролювати кількість одержаного екстрагенту та вміст етолу в ньому: - Екстрагенту - 391,0 л - Вміст етолу - 30%	Проконтрольовано [] (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 3. Екстракція			
3.1.	Провести очистку обладнання: - Пневматичний прес- екстрактор - Збірник екстракту - Фільтр	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Листя плюща звичайного (не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовин) - Екстрагент 30% - 391,0 л	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.3.	Задати програму екстракції: - Швидкість обертів барабану – 4 об/хв - Температура реакційного середовища - 25°C - Циркуляція – 1 год після 3 годин обертів (3 цикла) - Загальна тривалість екстракції – 12 годин	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.4.	Задати програму витіснення екстракту в збірник нефільтрованого екстракту: - сила пресингу – 2 атм	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.5.	Зафіксувати кількість одержаного екстракту - кількість екстракту нефільтрованого (не менше 250,0 л)_____	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
3.6	Відстояти екстракт 24 год	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.7.	Здекантувати екстракт - кількість екстракту декантованого (не менше 230,0 л)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.8.	Профільтувати декантований екстракт крізь фільтри марки К-200 - кількість екстракту профільтрованого (не менше 200,0 л)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 4. Упарювання			
4.1.	Провести очистку обладнання: - Вакуум-випарний апарат - Збірник відгону	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.2.	Завантажити в Вакуум випарний апарат: - Екстракт профільований	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.3.	Задати програму упарювання: - Вакуум – -0,9 кгс/м ² - Температура реакційного середовища – не вище 70°C - Продувка – 2 рази/хв - Загальна тривалість упарювання – 5 годин	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.4.	Зафіксувати кількість упареного екстракту - кількість густого екстракту (не більше 30,0 кг)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 5. Сушіння			

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
5.1.	Провести очистку обладнання: - Багатострічкова сушарка - Збірник конденсату	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.2.	Завантажити в сушарку: - Густий екстракт листя плюща	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.3.	Задати програму сушіння: - Вакуум – -0,9 кгс/м ² - Температура реакційного середовища – не вище 70°C - швидкість стрічки 4м/год - Загальна тривалість сушіння – 6 годин	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.4	Зафіксувати кількість висушеного екстракту - кількість екстракту сухого (не менше 12,5 кг)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 6. Фасування, пакування та маркування			
6.1.	Вивантажити екстракт до поліетиленового зір-пакету	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
6.2.	Зафіксувати масу упакованого екстракту: - брутто _____кг - нетто _____кг	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
6.3.	Здати продукт на склад готової продукції	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

Додаток Є

**Проект ТІ до ТР для отримання Пеларгонії корення екстракту
сухого**

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
Стадія 1. Зважування сировини			
1.1	Провести очистку Ваг КП-4	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.2	Отримати із складу зберігання сировини, разом із аналітичними листками: - Корені пеларгонії очиткової (Втрата в масі при висушуванні – не вище 5%) _____ - Спирт етиловий (Кількісний вміст етолу не менше 95%) _____	Отримано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.3	Провести переkontrolь маси та об'єму отриманої сировини на завантаження згідно ЛЗК: - Корені пеларгонії очиткової (не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовин) _____ - Спирт етиловий (не менше 117,3 л.а.а.) _____	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 2 Приготування 10% екстрагенту			
2.1.	Провести очистку: Апарату для приготування екстрагенту	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту Першу порцію екстрагенту: - Спирт етиловий – 40,0 л.а.а.	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	- Вода питна 365,0 л		
2.3.	Перемішати вміст Апарату для приготування екстрагенту упродовж 15 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.4.	Проконтролювати кількість одержаного екстрагенту та вміст етолу в ньому: - Екстрагенту - 400,0 л - Вміст етолу - 10%	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.5.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту Першу порцію екстрагенту: - Спирт етиловий – 40,0 л.а.а. - Вода питна 365,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.6.	Перемішати вміст Апарату для приготування екстрагенту упродовж 15 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.7.	Проконтролювати кількість одержаного екстрагенту та вміст етолу в ньому: - Екстрагенту - 400,0 л - Вміст етолу - 10%	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.8.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту Першу порцію екстрагенту: - Спирт етиловий – 40,0 л.а.а. - Вода питна 365,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.9.	Перемішати вміст Апарату для приготування екстрагенту упродовж 15 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
2.10	Проконтролювати кількість одержаного екстрагенту та вміст етолу в ньому: - Екстрагенту - 400,0 л - Вміст етолу - 10%	Проконтрольовано [] (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 3. Екстракція			
3.1.	Провести очистку обладнання: - Пневматичний прес-екстрактор - Збірник екстракту - Фільтр	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.2.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Корені пеларгонії очиткової (не менше 100,0 кг в перерахунку на суху речовину) - Екстрагент 10% - 400,0 л	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.3.	Задати програму екстракції: - Швидкість обертів барабану – 4 об/хв - Температура реакційного середовища - 25°C - Циркуляція – 1 год після 3 годин обертів (1 цикл) - Загальна тривалість екстракції – 4 години	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.4.	Задати програму витіснення екстракту в збірник нефільтрованого екстракту: - сила пресингу – 2 атм	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.5.	Зафіксувати кількість одержаного екстракту - кількість екстракту нефільтрованого (не менше 250,0 л)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
3.6.	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Екстрагент 10% - 400,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.7.	Задати програму екстракції: - Швидкість обертів барабану – 4 об/хв - Температура реакційного середовища - 25°C - Циркуляція – 1 год після 3 годин обертів (1 цикл) - Загальна тривалість екстракції – 4 години	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.8.	Задати програму витіснення екстракту в збірник нефільтрованого екстракту: - сила пресингу – 2 атм	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.9.	Зафіксувати кількість одержаного екстракту - кількість екстракту нефільтрованого (не менше 350,0 л) _____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.10	Завантажити в Апарат для приготування екстрагенту: - Екстрагент 10% - 400,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.11	Задати програму екстракції: - Швидкість обертів барабану – 4 об/хв - Температура реакційного середовища - 25°C - Циркуляція – 1 год після 3 годин обертів (1 цикл) - Загальна тривалість екстракції – 4 години	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
3.12	Задати програму витіснення екстракту в	Виконано [] _____	Підтверджено [] _____

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	збірник нефільтрованого екстракту: - сила пресингу – 2 атм	(Прізвище, підпис, дата)	(Прізвище, підпис, дата)
3.13	Зафіксувати кількість одержаного екстракту - кількість екстракту нефільтрованого (не менше 380,0 л)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.14	Сумарна кількість екстракту нефільтрованого (не менше 980,0 л)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.15	Відстояти екстракт 24 год	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.16	Здекантувати екстракт - кількість екстракту декантованого (не менше 900,0 л)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.17	Профільтувати декантований екстракт крізь фільтри марки К-200 - кількість екстракту профільтрованого (не менше 800,0 л)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 4. Упарювання			
4.1.	Провести очистку обладнання: - Вакуум-випарний апарат - Збірник відгону	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
4.2.	Завантажити в Вакуум випарний апарат: - Екстракт профільований	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
4.3.	Задати програму упарювання: - Вакуум – -0,9 кгс/м ²	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено []

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	- Температура реакційного середовища – не вище 90°C - Продувка – 2 рази/хв - Загальна тривалість екстракції – 5 годин		(Прізвище, підпис, дата)
4.4.	Зафіксувати кількість упареного екстракту - кількість густого екстракту (не більше 75,0 кг)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 5. Сушіння			
5.1.	Провести очистку обладнання: - Розпилювальна сушарка - Бункер - Збірник конденсату	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.2.	Завантажити в сушарку: - Густий екстракт пеларгої очиктвої	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.3.	Задати програму сушіння: - Вакуум – -0,9 кгс/м ² - Швидкість роторного розпилювача - 36000 об/год - Температура реакційного середовища – не вище 90°C - Загальна тривалість сушіння – 3 годин	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.4	Зафіксувати кількість висушеного екстракту - кількість екстракту сухого (не менше 25,0 кг)_____	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Стадія 6. Фасування, пакування та маркування			
6.1.	Вивантажити екстракт до поліетиленового зір-пакету	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
			(Прізвище, підпис, дата)
6.2.	Зафіксувати масу упакованого екстракту: - брутто _____ кг - нетто _____ кг	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
6.3.	Здати продукт на склад готової продукції	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

Додаток Ж
Проект методів контролю якості ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп по 100
г у флаконі

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Від жовтуватого-коричневого до бурого кольору рідина із характерним запахом тимолу/кварвакролу	Органолептично
Ідентифікація	Материнки трави екстракт. На хроматограмі випробовуваного розчину повинні бути присутні піки, які співпадають за часом утримування з піками тимолу та карвакролу розчину порівняння Плюща листя екстракт. На хроматограмі випробовуваного розчину має з'являтися пляма на рівні розчину порівняння та відповідати їй за кольором Пеларгонії очиткової екстракт. На хроматограмі досліджуваного розчину, на рівні розчину порівняння скополитину видима яскрава флюоресцентна зона скополетину Етанол. На хроматограмі досліджуваного розчину, отриманого при дослідженні кількісного вмісту, час затримки піку етанолу (+/-5%) повинен співпадати із піком часу затримки етанолу розчину порівняння Цукор. При змішуванні препарату із водою і додавання до суміші розчину 50 г/л кобальту нітрату і натрію гідроксиду виникає фіолетове забарвлення	ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.27 ДФУ 2.2.27 ДФУ 2.2.28
рН	Від 5,5 до 6,5	ДФУ 2.2.3
Етанол	Не більше 11%	ДФУ 2.2.28
Однорідність маси доз	Препарат витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас	ДФУ 2.9.27

	відрізняються більше ніж на 10% від середньої маси. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої більше ніж на 20%	
Густина	1,38 – 1,42 г/мл	ДФУ 2.2.5 Метод 2
Маса що витягається	Не менше 100,0 г	За масою
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Не більше 10^4 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Не більше 10^2 КУО в 1 г Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі Не більше 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 25 г	ДФУ 2.6.12, 2.6.31 і 5.1.8 Категорія В
Кількісне визначення	Вміст калію броміду має бути від 0,95% до 1,05% Сумарний вміст тимолу і карвакролу не менше 0,03 мг в 1 г Сумарний вміст глікозидів в перерахунку на Гедерозид не менше 0,35 мг	ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.25

Додаток 3
Проект ТІ до ТР отримання ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп по 100 г у флаконі

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
Стадія 1. Отримання і переконтроль маси сировини, проміжної продукції			
1.1	Провести очистку Ваг КП-16	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.2	Отримати із складу зберігання сировини, разом із аналітичними листками: - Густий екстракт материнки - Сухий екстракт пеларгонії - Сухий екстракт плюща - Ніпагін - Калію бромід - Спирту етилового - Цукор рафінад	Отримано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
1.3	Провести переконтроль маси та об'єму отриманої сировини на завантаження згідно ЛЗК: - Густий екстракт материнки _____ (не менше 44,0 кг) - Сухий екстракт пеларгонії _____ (не менше 0,077 кг) - Сухий екстракт плюща _____ (не менше 0,22 кг) - Ніпагін _____ (не менше 5,5 кг) - Калію бромід _____ (не менше 1,0 кг)	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	- Спирту етилового _____ (91 л) - Цукор рафінад _____ _____ (550,0 кг)		
Приготування цукрового сиропу			
2.1.	Провести очистку: Реактора Р1000 Реактора Р2000	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.2.	Завантажити в Реактор Р1000: - Вода питна 310,0 л	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.3.	Нагріти вміст Реактору до 60-70°C	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.4.	Завантажити в Реактор Р1000: - Цукор рафінад 550 кг	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.5.	Суміш прокипяти і перемішати упродовж 20- 25 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.6.	Охолодити суміш до 25°C	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.7.	Проконтролювати густину сиропу _____	Проконтрольовано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Перевірено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
2.8.	Перефільтрувати суміш крізь мішечний фільтр в Реактор Р2000:	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	- цукровий сироп– неменше 900 кг.		
Додавання калію броміду та ніпагіну			
3.1	Завантажити до сиропу в Реактор Р2000: - Ніпагін 5,5 кг - Калію бромід 1,0 кг	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
3.2.	Перемішати вміст Реактору Р2000 упродовж 15 хв	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
Додавання екстрактів, змішування та фільтрація,			
4.1.	Провести очистку: Реактора Р500	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
4.2.	Завантажити в Реактор Р500: - Спирту етилового 91 л - Густий екстракт материнки 44,0 кг - Сухий екстракт пеларгонії 0,077 кг- Сухий екстракт плюща _____ (не менше 0,22 кг) - Ніпагін _____ (не менше 5,5 кг) - Калію бромід _____ (не менше 1,0 кг)	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)
4.3.	Суміш перемішати упродовж 15 хв	Виконано [] (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
4.4.	Перефільтрувати суміш крізь мішечний фільтр в Реактор Р2000:	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.5.	Суміш перемішати упродовж 15 хв	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.6.	Відібрати зразки на контроль кількісного вмісту БАР	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
4.7.	Після отримання позитивного аналізу подати суміш із Реактора Р2000	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Фасування у флакони			
5.1.	Провести очистку: Мащини фасування МФ 6	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.2.	Налаштувати швидкість машини 24 флакони на хвилину	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.3.	Після завершення етикетування відібрати на контроль за показниками маркування	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
5.4.	Здати на склад проміжної продукції	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)
Етикетування та пакування			
6.1.	Провести очистку: Етикетувальна машина ЕМ14	Виконано [] _____ (Прізвище, підпис, дата)	Підтверджено [] _____ (Прізвище, підпис, дата)

№ п/п	Опис операції	Відмітка Виконавця	Відмітка Майстра
	Стіл для фасування	<i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	<i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
6.2.	Налаштувати швидкість машини 24 флакони на хвилину	Виконано [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
6.3.	Після завершення етикетування відібрати на контроль за показникаим маркуваннч	Виконано [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>
6.4.	Здати на склад продукції	Виконано [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>	Підтверджено [] _____ <i>(Прізвище, підпис, дата)</i>

Додаток И

Проект методів контролю якості ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, таблетки покриті оболонкою

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Таблетки, покриті плівковою оболонкою рожевого кольору з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки	Органолептично
Ідентифікація	Материнки трави екстракт. На хроматограмі випробовуваного розчину повинні бути присутні піки, які співпадають за часом утримування з піками тимолу та карвакролу розчину порівняння Плюща листя екстракт. На хроматограмі випробовуваного розчину має з'являтися пляма на рівні розчину порівняння та відповідати їй за кольором Пеларгонії очиткової екстракт. На хроматограмі досліджуваного розчину, на рівні розчину порівняння скополитину видима яскрава флюоресцентна зона скополитину	ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.27 ДФУ 2.2.27
Середня маса	Від 79 мг до 85 мг	ДФУ 2.9.5
Розпадання	Не більше 20 хв	ДФУ 2.9.5
Однорідність маси	Не більше двох індивідуальних мас 20 таблеток можуть відхилятися від середньої маси на величину яка перевищує 5%. При цьрму жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси, що у два рази перевищує 5%	ДФУ 2.9.5
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) Не більше 10^4 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) Не більше 10^2 КУО в 1 г	ДФУ 2.6.12, 2.6.31 і 5.1.8 Категорія В

	Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій у грамі Не більше 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 25 г	
Кількісне визначення	<i>Танінін</i> Не менше 0,01% в таблетці <i>Тимол і карвакрол</i> Не менше 0,01 мг в таблетці <i>Глікозиди</i> Не менше 0,11 мг в таблетці	ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.28 ДФУ 2.2.25

Додаток І

Критерій Кохрена G

Рівень значимості $\alpha = 0,01$								
$\frac{f}{k}$	1	3	6	10	16	36	144	∞
2	0,9999	0,9794	0,9172	0,8539	0,7949	0,7067	0,6062	0,5000
3	0,9933	0,8831	0,7606	0,6743	0,6059	0,5153	0,4230	0,3333
4	0,9676	0,7814	0,6410	0,5536	0,4884	0,4057	0,3251	0,2500
5	0,9279	0,6957	0,5531	0,4697	0,4094	0,3351	0,2644	0,2000
6	0,8828	0,6258	0,4866	0,4084	0,3529	0,2858	0,2229	0,1667
7	0,8376	0,5685	0,4347	0,3616	0,3105	0,2494	0,1929	0,1429
8	0,7945	0,5209	0,3932	0,3248	0,2779	0,2214	0,1700	0,1250
9	0,7544	0,4810	0,3592	0,2950	0,2514	0,1992	0,1521	0,1111
10	0,7175	0,4469	0,3308	0,2704	0,2297	0,1811	0,1376	0,1000
15	0,5747	0,3317	0,2386	0,1918	0,1612	0,1251	0,0934	0,0667
20	0,4799	0,2654	0,1877	0,1501	0,1248	0,0960	0,0709	0,0500
30	0,3632	0,1913	0,1327	0,1054	0,0867	0,0658	0,0480	0,0333
40	0,2940	0,1508	0,1033	0,0816	0,0668	0,0503	0,0363	0,0250
60	0,2151	0,1069	0,0722	0,0567	0,0461	0,0344	0,0245	0,0167
120	0,1225	0,0585	0,0387	0,0302	0,0242	0,0178	0,0125	0,0083
∞	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Рівень значимості $\alpha = 0,05$								
$\frac{f}{k}$	1	3	6	10	16	36	144	∞
2	0,9985	0,9392	0,8534	0,7880	0,7341	0,6602	0,5813	0,5000
3	0,9669	0,7977	0,6771	0,6025	0,5466	0,4748	0,4031	0,3333
4	0,9065	0,6841	0,5598	0,4884	0,4366	0,3720	0,3093	0,2500
5	0,8412	0,5981	0,4783	0,4118	0,3645	0,3066	0,2513	0,2000
6	0,7808	0,5321	0,4184	0,3568	0,3135	0,2612	0,2129	0,1667
7	0,7271	0,4800	0,3726	0,3154	0,2756	0,2278	0,1833	0,1429
8	0,6798	0,4377	0,3362	0,2829	0,2462	0,2022	0,1616	0,1250
9	0,6385	0,4027	0,3067	0,2568	0,2226	0,1820	0,1446	0,1111
10	0,6020	0,3733	0,2823	0,2353	0,2032	0,1655	0,1308	0,1000
15	0,4709	0,2758	0,2034	0,1671	0,1429	0,1144	0,0889	0,0667
20	0,3894	0,2205	0,1602	0,1303	0,1108	0,0879	0,0675	0,0500
30	0,2929	0,1593	0,1137	0,0921	0,0771	0,0604	0,0457	0,0333
40	0,2370	0,1259	0,0887	0,0713	0,0595	0,0462	0,0347	0,0250
60	0,1737	0,0895	0,0623	0,0497	0,0411	0,0316	0,0234	0,0167
120	0,0998	0,0495	0,0337	0,0260	0,0218	0,0165	0,0120	0,0083
∞	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Додаток Й

Критерій Фішера F

Рівень значимості $\alpha = 0,01$								
$\sqrt{f_1}$ f_2	4	7	10	16	24	40	100	∞
1	5625,0	5928,0	6056,0	6169,0	6234,0	6286,0	6334,0	6366,0
2	99,25	99,34	99,40	99,44	99,46	99,48	99,49	99,50
3	28,71	27,67	27,23	26,83	26,60	26,41	26,23	26,12
4	15,98	14,98	14,54	14,15	13,93	13,74	13,57	13,46
5	11,39	10,45	10,05	9,68	9,47	9,29	9,13	9,02
6	9,15	8,26	7,87	7,52	7,31	7,14	6,99	6,88
7	7,85	7,00	6,62	6,27	6,07	5,90	5,75	5,65
8	7,01	6,19	5,82	5,48	5,28	5,11	4,96	4,86
9	6,42	5,62	5,26	4,92	4,73	4,56	4,41	4,31
10	5,99	5,21	4,85	4,52	4,33	4,17	4,01	3,91
12	5,41	4,65	4,30	3,98	3,78	3,61	3,46	3,36
14	5,03	4,28	3,94	3,62	3,43	3,26	3,11	3,00
16	4,77	4,03	3,69	3,37	3,18	3,01	2,86	2,75
18	4,58	3,85	3,51	3,19	3,00	2,83	2,68	2,57
Рівень значимості $\alpha = 0,05$								
$\sqrt{f_1}$ f_2	4	7	10	16	24	40	100	∞
1	225,0	237,0	242,0	246,0	249,0	251,0	253,0	254,0
2	19,25	19,36	19,39	19,43	19,45	19,47	19,49	19,50
3	9,12	8,88	8,78	8,69	8,64	8,60	8,56	8,53
4	6,39	6,09	5,96	5,84	5,77	5,71	5,66	5,63
5	5,19	4,88	4,74	4,60	4,53	4,46	4,40	4,36
6	4,53	4,21	4,06	3,92	3,84	3,77	3,71	3,67
7	4,12	3,79	3,63	3,49	3,41	3,34	3,28	3,23
8	3,84	3,50	3,34	3,20	3,12	3,05	2,98	2,93
9	3,63	3,29	3,13	2,98	2,90	2,82	2,76	2,71
10	3,48	3,14	2,97	2,82	2,74	2,67	2,59	2,54
12	3,26	2,92	2,76	2,60	2,50	2,42	2,35	2,30
14	3,11	2,77	2,60	2,44	2,35	2,27	2,19	2,13
16	3,01	2,66	2,49	2,33	2,24	2,16	2,07	2,01
18	2,93	2,58	2,41	2,25	2,15	2,07	1,98	1,92

Примітка: f_1 – відноситься до більшої дисперсії, f_2 – до меншої.

Додаток К

Критерій Ст'юдента t

Число ступенів свободи f	Рівень значимості α			
	0,10	0,05	0,01	0,001
1	6,31	12,70	63,70	637,00
2	2,92	4,30	9,92	31,60
3	2,35	3,18	5,84	12,90
4	2,13	2,78	4,60	8,61
5	2,01	2,57	4,03	6,86
6	1,94	2,45	3,71	5,96
7	1,89	2,36	3,50	5,40
8	1,86	2,31	3,36	5,04
9	1,83	2,26	3,25	4,78
10	1,81	2,23	3,17	4,59
11	1,80	2,20	3,11	4,44
12	1,78	2,18	3,05	4,32
13	1,77	2,16	3,01	4,22
14	1,76	2,14	2,98	4,14
15	1,75	2,13	2,95	4,07
16	1,75	2,12	2,92	4,01
17	1,74	2,11	2,90	3,96
18	1,73	2,10	2,88	3,92
19	1,73	2,09	2,86	3,88
20	1,73	2,09	2,85	3,85
21	1,72	2,08	2,83	3,82
22	1,72	2,07	2,82	3,79
23	1,71	2,07	2,81	3,77
24	1,71	2,06	2,80	3,74
25	1,71	2,06	2,79	3,72
26	1,71	2,06	2,78	3,71
27	1,71	2,05	2,77	3,69
28	1,70	2,05	2,76	3,66
29	1,70	2,05	2,76	3,66
30	1,70	2,04	2,75	3,65
40	1,68	2,02	2,70	3,55
60	1,67	2,00	2,66	3,46
120	1,66	1,98	2,62	3,37
∞	1,64	1,96	2,58	3,29

Додаток Л



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

Давидчак О.Р.

« 04 » травня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Розробка потенційних лікарських форм «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп по 100 г у флаконі» та «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, таблетки покриті оболонкою» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів на основі густого екстракту материнки, сухого екстракту плюща, сухого екстракту пеларгонії очиткової.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Львів, вул. С. Бандери, 12

Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національний університет «Львівська політехніка»

к.х.н, доц. Стадницька Н.Є., аспірант Брида О.Р.

3. Джерела інформації:

5. Bryda, Oleksandr; Stadnytska, Nataliya. Extraction Methods of Extractive Substances from Medicinal Plant Raw Materials: Advantages and Limitations. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 2021, 1737-1751.
6. Bryda, O. R., & Stadnytska, N. Y. (2021). Порівняння ефективності методів одержання лікарської субстанції з коренів пеларгонії очиткової (pelargonium sidoides). Publishing House "Baltija Publishing".
7. Bryda, O., & Stadnytska, N. (2021). Antioxidant Activity of a Multicomponent Remedy Based on Extracts of Purifying Pelargonium Root, Oregano, and IVY. Journal Of Biochemical Technology, 12(3),53-58. <https://doi.org/10.51847/Jxo7cRM3sl>
8. Брида, О. Р., Стадницька, Н. Є., Милянчик, А. О., Малтиз, І. С., & Шалата, В. Я. (2020). Перевага методу екстракції з постійним рухом екстрагента на прикладі одержання екстракту кореня Пеларгонії очиткової (Pelargonium sidoides). Chemistry, Technology and Application of Substances, 1 (3), 2020, (1), 110-116.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

5. Термін впровадження з 04.05.2022 р.

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень з розробки потенційних лікарських форм «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, сироп по 100 г у флаконі» та «ПЕЛАРМАТ-ПЛЮЩ, таблетки покриті оболонкою» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів на основі густого екстракту материнки, сухого екстракту плюща, сухого екстракту пеларгонії очиткової, які наведені у вищевказаних джерелах, впровадженні у навчальний процес при вивченні дисципліни «Технологія препаратів з природної сировини та фітотерапія» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Завідувач кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології, д. х.н., професор

В.І. Лубенець

Додаток М



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту методів контролю якості на Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту методів контролю якості на Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою в аналітичній лабораторії дослідного центру ПАТ «Галичфарм».

Проект методів контролю якості на Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: методики контролю, закладені у проекті МКЯ на Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою, відтворюються в умовах аналітичної лабораторії ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток Н

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор виконавчий

ПАТ «Галичфарм»

О.В. Блонський

2021 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту методів контролю якості на екстракт трави материнки густий

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту методів контролю якості на трави материнки густий в аналітичній лабораторії дослідного центру ПАТ «Галичфарм».

Проект методів контролю якості на екстракт трави материнки густий, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р., під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: методики контролю, закладені у проекті МКЯ на екстракт трави материнки густий, відтворюються в умовах аналітичної лабораторії ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

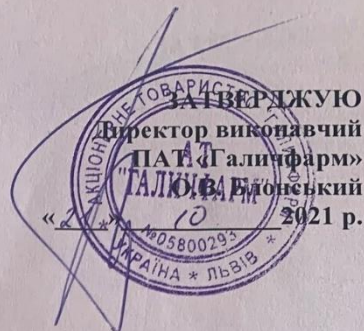
Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток О



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту технологічного регламенту на екстракт листя плюща сухий

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво екстракту листяплюща сухого в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво екстракту листя плюща сухого, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на виробництво екстракту листя плюща сухого відтворюються в виробництва ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток П



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту методів контролю якості на екстракт листя плюща сухого

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту методів контролю якості на екстракт листя плюща сухого в аналітичній лабораторії дослідного центру ПАТ «Галичфарм».

Проект методів контролю якості на екстракт листя плюща сухого, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: методики контролю, закладені у проекті МКЯ на екстракт листя плюща сухого відтворюються в умовах аналітичної лабораторії ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток Р



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту технологічного регламенту на екстракт пеларгонії коренів сухий

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво екстракту пеларгонії коренів сухого в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво екстракту пеларгонії коренів сухого, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проєкті технологічного регламенту на виробництво екстракту пеларгонії коренів сухого відтворюються в виробництва ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток С

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор виконавчий
ПАТ «Галичфарм»
О.В. Елонський
2021 р.



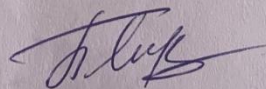
АКТ АПРОБАЦІЇ проекту методів контролю якості на екстракт пеларгонії коренів сухий

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту методів контролю якості на екстракт пеларгонії коренів сухий в аналітичній лабораторії дослідного центру ПАТ «Галичфарм».

Проект методів контролю якості на екстракт пеларгонії коренів сухий, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

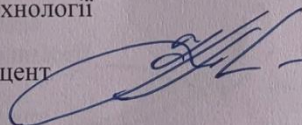
Висновок комісії: методики контролю, закладені у проєкті МКЯ на екстракт пеларгонії коренів сухий відтворюються в умовах аналітичної лабораторії ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»



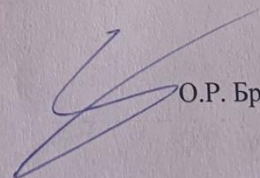
Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент



Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»



О.Р. Брида

Додаток Т



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту технологічного регламенту на препарат Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво препарату Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою в аналітичній лабораторії дослідного центру ПАТ «Галичфарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво препарату Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на препарат Пелармат-Плющ, таблетки покриті оболонкою, відтворюються в умовах аналітичної лабораторії ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток У



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту технологічного регламенту на екстракт трави материнки густий

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво екстракту трави материнки густого в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво екстракту трави материнки густого, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії: технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на виробництво екстракту трави материнки густого, відтворюються в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

О.Р. Брида

Додаток Ф



АКТ АПРОБАЦІЇ проекту технологічного регламенту на препарат Пелармат-Плющ, сироп по 100 гр у флаконі

Комісія у складі: керівника дослідного центру ПАТ «Галичфарм» Л.В. Процик; доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької; аспіранта тієї ж кафедри Бриди О.Р., провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво препарату Пелармат-Плющ, сироп по 100 гр у флаконі в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Проект технологічного регламенту на виробництво препарату Пелармат-Плющ, сироп по 100 гр у флаконі, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений аспірантом кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Бридою О.Р. під керівництвом доц. кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», к.х.н., доц. Н.Є. Стадницької.

Висновок комісії технологічний процес та контроль критичних стадій, які закладені у проекті технологічного регламенту на виробництво препарату Пелармат-Плющ, сироп по 100 гр у флаконі, відтворюються в умовах виробництва ПАТ «Галичфарм».

Керівник ДЦ ПАТ «Галичфарм»

Л.В. Процик

Доцент кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка», к.х.н., доцент

Н.Є. Стадницька

Аспірант кафедри технології біологічно
активних сполук фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Брида