

УДК 615.014.21:615.453.64:615.322:582.688.81

<https://doi.org/10.24959/ubphj.21.296>

А. Ю. Ширко, М. М. Васенда, Л. І. Будняк, О. О. Покотило

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України*

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ПРИМУЛИ ДРІБНОЗУБЧАСТОЇ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Актуальність. Лікарські засоби на основі рослинної сировини все частіше застосовують з метою лікування багатьох захворювань. Значні ресурси, доступність та можливість культивування роблять рослинну сировину дуже перспективною для створення нових лікарських засобів рослинного походження. Одним із джерел, що становить особливий інтерес для сучасної медицини та фармацевтичної промисловості є примула дрібнозубчаста, яку використовують переважно в народній медицині. Тому розробка нових та ефективних лікарських засобів на основі примули дрібнозубчастої в таблетованій формі є актуальним завданням сьогодення.

Мета. Вивчення впливу допоміжних речовин (ДР) на фармакотехнологічні показники таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, отриманих методом вологої грануляції, та обґрунтування вибору кращих ДР для створення таблетованого лікарського засобу із застосуванням методу математичного планування експерименту.

Матеріали та методи. Під час розроблення таблетованого засобу використовували густий екстракт примули дрібнозубчастої, який отримували самостійно, та допоміжні речовини, які відповідають вимогам ДФУ й забезпечують виконання всіх фармакотехнологічних показників якості таблетованих препаратів. Для реалізації експерименту використовували математичне планування, а саме чотирифакторний план на основі гіпер-греко-латинського квадрата.

Результати та їх обговорення. У процесі досліджень визначили залежність усіх досліджуваних показників (стираність, стійкість таблеток до роздавлювання та час розпадання) від допоміжних речовин, введених у склад таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої згідно з вибраним планом експерименту. На основі аналізу було відібрано для подальших досліджень допоміжні речовини, що чинили максимальний ефект на основні фармакотехнологічні показники якості досліджуваних таблеток.

Висновки. Використовуючи метод математичного планування експерименту, визначили оптимальні допоміжні речовини для виробництва таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої. На підставі показників таблеток (час розпадання, стираність, стійкість до роздавлювання) визначили якісний склад допоміжних речовин для отримання таблеток методом вологої грануляції: Avicel PH-105 та МКЦ 101, кроскармеллоза натрію, діоксид колоїдний безводний кремнію, стеарат магнію та просолв 90.

Ключові слова: таблетки; допоміжні речовини; фармакотехнологічні показники; екстракт; примула дрібнозубчаста

A. Shyrko, M. Vasenda, L. Budniak, O. Pokotylo*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine*

The choice of excipients to obtain tablets based on the *Primula denticulate Smith*.

Extract by wet granulation

Topicality. Herbal medicines based on the plant raw material are increasingly being used in the treatment of various diseases. Significant resources, availability and the possibility of cultivation provide high prospects for the plant raw material when developing new medicinal products of plant origin. *Primula denticulate Smith*. (primrose) mainly used only in folk medicine is one of the most interesting medicinal plant raw material source in modern medicine and pharmacy with the wide spectrum of the pharmacotherapeutic action. Thus, currently, the topical task of pharmacy is to develop new and effective medicines based on *Primula denticulate Smith*. in a tablet dosage form.

Aim. To study the effect of excipients on the pharmacotechnological parameters of tablets with *Primula denticulate Smith*. by wet granulation and substantiate the choice of the best excipients by the method of mathematical planning of the experiment.

Materials and Methods. When developing a tablet drug an individually prepared dense extract of *Primula denticulate Smith*. and excipients meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine by pharmaco-technological quality parameters for tablet drugs were used. To implement the experiment, the method of mathematical planning, namely, four-factor analysis based on the hyper-Greek-Latin square, was used.

Results and discussion. In the course of the experiment the dependence of pharmacotechnological parameters (friability, resistance to crushing and disintegration of tablets) on type of excipients was determined. For further studies, excipients that differed in the optimal pharmaco-technological parameters of the quality of the tablets studied were selected.

Conclusions. Using the method of mathematical planning of the experiment the optimal excipients for obtaining tablets based on a dense extract of *Primula denticulate Smith*. have been chosen. Based on the pharmaco-technological properties (friability, resistance to crushing and disintegration of tablets) studied the qualitative composition of excipients for obtaining tablets by the method of wet granulation has been determined: it contains Avicel PH-105 and MCC 101, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silicon dioxide, magnesium stearate and Prosolv 90.

Key words: tablets; excipients; pharmacotechnological parameters; extract; *Primula denticulate Smith*

А. Ю. Ширко, М. Н. Васенда, Л. И. Будняк, Е. А. Покотило

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины

Выбор вспомогательных веществ с целью получения таблеток на основе экстракта примулы мелкозубчатой методом влажной грануляции

Актуальность. Лекарственные средства на основе растительного сырья все чаще находят применение при лечении различных заболеваний. Значительные ресурсы, доступность и возможность культивации обеспечивают высокую перспективность растительного сырья при разработке новых лекарственных средств растительного происхождения. Одним из источников лекарственного растительного сырья, который представляет особенный интерес для современной медицины и фармации вследствие широкого фармакотерапевтического спектра действия, является примула мелкозубчатая, которая в основном используется только в народной медицине. Таким образом, в настоящее время актуальной задачей фармации является разработка новых и эффективных лекарственных средств на основе примулы мелкозубчатой в таблетированной лекарственной форме.

Цель работы. Изучение влияния вспомогательных веществ (ВВ) на фармакотехнологические показатели таблеток, которые содержат густой экстракт примулы мелкозубчатой, полученных методом влажной грануляции, и обоснование выбора оптимальных ВВ методом математического планирования эксперимента.

Материалы и методы. При разработке таблетированного лекарственного средства использовали самостоятельно приготовленный густой экстракт примулы мелкозубчатой и вспомогательные вещества, которые соответствуют требованиям ГФУ по фармакотехнологическим показателям качества для таблетированных препаратов. Для реализации эксперимента использовали математическое планирование, а именно четырехфакторный анализ на основе гипер-греко-латинского квадрата.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования определили зависимость экспериментальных показателей (истираемость, устойчивость к раздавливанию и распадаемость) от вида вспомогательных веществ, которые входили в состав таблеток согласно определенному плану эксперимента. Для дальнейших исследований были отобраны вспомогательные вещества, которые отличались оптимальными фармакотехнологическими параметрами качества исследуемых таблеток.

Выводы. Используя метод математического планирования эксперимента, выбрали оптимальные вспомогательные вещества для производства таблеток на основе густого экстракта примулы мелкозубчатой. На основании исследованных фармакотехнологических свойств (истираемость, устойчивость к раздавливанию и распадаемость таблеток) определен качественный состав вспомогательных веществ для получения таблеток методом влажной грануляции: Avicel PH-105 и МКЦ 101, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат и просолв 90.

Ключевые слова: таблетки; вспомогательные вещества; фармакотехнологические показатели; экстракт; примула мелкозубчатая

ВСТУП

Лікарські засоби на основі рослинної сировини дедалі частіше застосовують для лікування багатьох захворювань. За статистику ВООЗ, до 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження, а за оцінками експертів, у найближчі десять років частка препаратів, виготовлених з лікарської рослинної сировини, сягне 60 % від загального обсягу споживання фармацевтичних засобів [1, 2].

Збільшення довіри споживачів до лікарських засобів на рослинній основі можна пояснити тим, що за правильного дозування такі препарати практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні та ефективні. Варто також зауважити, що постійно підвищується якість та безпечність цих лікарських засобів за рахунок впровадження стандартів належної виробничої практики.

Крім того, значні ресурси, доступність та можливість культивування роблять рослинну сировину

дуже перспективною для створення нових лікарських засобів рослинного походження [3].

Одним із джерел, що становить особливий інтерес для сучасної медицини та фармачії внаслідок широкого спектра фармакотерапевтичної дії, оскільки має значний склад біологічно активних речовин, є примула дрібнозубчаста, яку використовують переважно в народній медицині [4-6]. Було виявлено, що примула дрібнозубчаста має цитостатичні, антиоксидантні, антибактеріальні, гіпоглікемічні, протизапальні, антиексудативні та відхаркувальні властивості [7-10].

Тому створення нових та ефективних лікарських засобів на основі примули дрібнозубчастої у таблетованій формі є актуальним завданням сьогодення.

Мета роботи. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, отриманих методом вологої грануляції, та обґрунту-

Таблиця 1

**ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ ДЛЯ СТВОРЕННЯ
ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ
З ЛИСТЯ ПРИМУЛИ ДРІБНОЗУБЧАСТОЇ**

| Фактор | Рівні факторів |
|--------------------------|--|
| A – наповнювачі | a ₁ – Avicel PH-105 a ₂ – МКЦ 102 a ₃ – МКЦ 101 a ₄ – МКЦ 200 |
| B – розпушувачі | b ₁ – карбоксиметил крохмаль натрію b ₂ – крохмаль гліколят натрію b ₃ – кроскармеллоза натрію b ₄ – крохмаль картопляний |
| C – сорбенти | c ₁ – силікат кальцію c ₂ – діоксид колоїдний безводний кремнію c ₃ – неуселін c ₄ – Syloid 244 FP |
| D – змашувальні речовини | d ₁ – стеарат кальцію d ₂ – стеарат магнію d ₃ – просоль 90 d ₄ – лаурилсульфат натрію |

вання вибору кращих ДР для розробки таблетованого лікарського засобу із застосуванням методу математичного планування експерименту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час розроблення таблетованого засобу використовували густий екстракт примули дрібнозубчастої, який отримували самостійно, та ДР, які відповідають вимогам ДФУ й забезпечують виконання всіх фармакотехнологічних показників якості таблетованих препаратів. Екстрагування листя примули дрібнозубчастої проводили мацерацією, як екстрагент використовували 40 % етиловий спирт [11, 12]. Отриману витяжку фільтрували та згущували на роторному випарювачі ІКА PV 8 за t – 60 °С до густої консистенції.

У процесі отримання таблеток велику увагу приділяють вибору ДР, які використовують під час вологої грануляції: наповнювачі, розпушувачі, сорбенти, змашувальні речовини [13]. ДР повинні забезпечувати виконання певних фармакотехнологічних вимог, які висуває ДФУ до таблеток [14]. У процесі роботи було вивчено 16 різних ДР, об'єднаних у чотири групи (табл. 1).

Таблетки на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої готували методом вологої грануляції. Густий екстракт примули дрібнозубчастої використовували як зв'язувальний компонент.

Для вивчення чотирьох якісних факторів обрали греко-латинський квадрат 4 × 4 [15, 16.]. Матрицю планування експерименту та результати дослідження фармакотехнологічних властивостей таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

**ЧОТИРИФАКТОРНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ
НА ОСНОВІ ГРЕКО-ЛАТИНСЬКОГО КВАДРАТА
ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК
НА ОСНОВІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ
ПРИМУЛИ ДРІБНОЗУБЧАСТОЇ**

| № серії | A | B | C | D | y ₁ | y ₂ | y ₃ |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | a ₁ | b ₁ | c ₁ | d ₁ | 0,36 | 360 | 17 |
| 2 | a ₁ | b ₂ | c ₂ | d ₄ | 0,57 | 283 | 17 |
| 3 | a ₁ | b ₃ | c ₃ | d ₂ | 0,17 | 223 | 8 |
| 4 | a ₁ | b ₄ | c ₄ | d ₃ | 0,39 | 458 | 25 |
| 5 | a ₂ | b ₁ | c ₂ | d ₃ | 0,73 | 281 | 11 |
| 6 | a ₂ | b ₂ | c ₁ | d ₂ | 3,26 | 95 | 11 |
| 7 | a ₂ | b ₃ | c ₄ | d ₄ | 0,34 | 344 | 8 |
| 8 | a ₂ | b ₄ | c ₃ | d ₁ | 0,45 | 235 | 22 |
| 9 | a ₃ | b ₁ | c ₃ | d ₄ | 2,54 | 314 | 17 |
| 10 | a ₃ | b ₂ | c ₄ | d ₁ | 0,78 | 172 | 7 |
| 11 | a ₃ | b ₃ | c ₁ | d ₃ | 0,40 | 320 | 9 |
| 12 | a ₃ | b ₄ | c ₂ | d ₂ | 1,07 | 138 | 17 |
| 13 | a ₄ | b ₁ | c ₄ | d ₂ | 2,75 | 111 | 12 |
| 14 | a ₄ | b ₂ | c ₃ | d ₃ | 0,98 | 234 | 13 |
| 15 | a ₄ | b ₃ | c ₂ | d ₁ | 0,74 | 199 | 13 |
| 16 | a ₄ | b ₄ | c ₁ | d ₄ | 1,39 | 243 | 18 |

Примітки: y₁ – стиранисть таблеток; %; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання; Н; y₃ – час розпадання таблеток, хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У лабораторних умовах було отримано 16 серій таблеток шляхом вологої грануляції. Кожну серію досліджено на стиранисть, стійкість до роздавлювання та час розпадання. Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу, а для найбільш значущих факторів побудовано графічні залежності.

Під час дослідження таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої на стиранисть на підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних з'ясовано, що розглядувані якісні фактори на зазначений показник можна розмістити в такій послідовності: D > B > A >> C.

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

Вплив найбільш значущого фактора D (змашувальні речовини) на стиранисть таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої зображено на рис. 1, який ілюструє, що найбільш стійкими до стиранисті були серії, де як опудрювач використовували стеарат кальцію (0,58 %) та просоль 90 (0,625 %). Ці речовини мали перевагу над лаурилсульфатом натрію (1,21 %) та стеаратом магнію (1,81 %).

Найменшу стиранисть таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, виявлено в разі використання кроскармеллози натрію (0,4125 %)

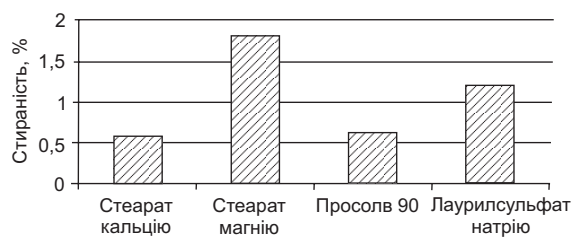


Рис. 1. Вплив змащувальних речовин на стираність таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої

та крохмалю картопляного (0,825 %) як розпушувальних речовин. За використання крохмалю гліколяту натрію (1,3975 %) та карбоксиметилу крохмалю натрію (1,595 %) стираність таблеток була більше 1 % і не відповідала вимогам ДФУ.

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

Серед вивчених сорбентів найменше значення стираності таблеток забезпечував діоксид колоїдний безводний кремнію (0,7775 %) та неусилін (1,035 %), що мали перевагу над Syloid 244 PF (1,065 %) та силікатом кальцію (1,3525 %).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних дозволив зобразити вплив розглядуваних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання таким рядом переваг: D > A > B > C. Необхідно зазначити, що модельні таблетки на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої були досить міцними і всі відповідали вимогам ДФУ.

Серед досліджуваних змащувальних речовин найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує просолв 90 (323 Н). За застосування лаурилсульфату натрію (296 Н) та стеарату кальцію (241 Н) також було отримано досить міцні таблетки на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої. Найнижче значення стійкості таблеток до роздавлювання отримуємо за застосування стеарату магнію (141,75 Н).

Вплив наповнювачів на стійкість таблеток до роздавлювання зображено на рис. 2.

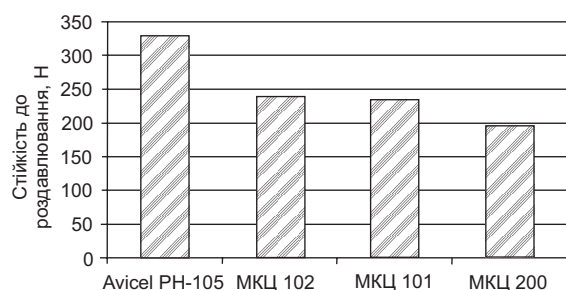


Рис. 2. Вплив наповнювачів на стійкість до роздавлювання таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої

Згідно з даними, наведеними на рис. 2, найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує введення у склад модельних таблеток Avicel PH-105, що в 1,39 раза збільшує міцність таблеток порівняно з МКЦ 102; у 1,4 та 1,68 раза порівняно з МКЦ 101 та МКЦ 200 відповідно.

За результатами аналізу впливу розпушувальних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання можна ці речовини розмістити таким чином: кроскармеллоза натрію (271,5 Н) > крохмаль картопляний (268,5 Н) > карбоксиметил крохмаль натрію (266,5 Н) > крохмаль гліколят натрію (196 Н).

Найвище значення стійкості таблеток до роздавлювання серед досліджуваних сорбентів отримуємо в разі застосування Syloid 244 FP (271,25 Н), найнижче значення – за використання діоксиду колоїдного безводного кремнію (225,25 Н).

Важливим показником якості таблетованого засобу є час розпадання. Згідно з ДФУ час розпадання таблеток, не вкритих оболонкою, не повинен перевищувати 15 хв.

На підставі дисперсійного аналізу розглядуваних якісних факторів, що впливають на зазначений показник, можна розмістити в такій послідовності: B > A > C > D.

Найкращі значення розпадання таблеток з густим екстрактом примули дрібнозубчастої (рис. 3) під час дослідження розпушувальних речовин спостерігали за використанням кроскармеллози натрію (9,5 хв), що має перевагу над крохмалем гліколятом натрію (12,0 хв), карбоксиметил крохмалем натрію (14,25 хв) та крохмалем картопляним (20,5 хв).

За результатами дослідження таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої щодо часу розпадання ранжований ряд переваг серед наповнювачів має такий вигляд: МКЦ 101 (12,5 хв) > МКЦ 102 (13 хв) > МКЦ 200 (14 хв) > Avicel PH-105 (16,75 хв).

Серед досліджуваних ДР, що становлять групу фактора С (сорбенти) найшвидший час розпадання забезпечує використання Syloid 244 FP (13 хв), що в 1,057 раза та в 1,12 раза пришвидшує час розпадання модельних таблеток порівняно з силікатом кальцію та діоксидом колоїдним безводним кремнію.



Рис. 3. Вплив розпушувачів на час розпадання таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої

Найгірший результат було отримано за застосування неуселіну (14,5 хв).

Проаналізувавши вплив змащувальних речовин на час розпадання таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої, з'ясували, що найкращий час розпадання забезпечує використання стеарату магнію (12 хв). У разі застосування лаурилсульфату натрію час розпадання модельних таблеток збільшується і становить 15 хв.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 16 ДР та різних їх комбінацій на фармакотехнологічні показники отриманих

таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої.

2. Проведені дослідження дозволили виявити суттєвий вплив на фармакотехнологічні показники якості таких речовин, як Avicel PH-105 та МКЦ 101, кроскармеллоза натрію, діоксид колоїдний безводний кремнію, стеарат магнію та проколв 90.
3. Для оптимізації складу таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої необхідно дослідити вплив кількостей вибраних речовин-лідерів на основні показники якості.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Яковенко В. К. Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.03. Харків, 2015. 41 с.
2. Шостак Т. А., Калініук Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів. (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.
3. Вишнеvsька Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів. *Вісник фармації*. 2008. № 4. С. 33–38.
4. Морфолого-анатомічна будова підземних органів первоцвіту великокашечкового (*Primula macracalyx Bunge*) та первоцвіту весняного (*Primula veris L.*) / Г. Л. Шостак та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 65–70. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.23>.
5. Abd El-Aziz A. B., Abd El-Kalek H. H. Antimicrobial proteins and oil seeds from pumpkin (*Cucurbita moschata*). *Nature and Science*. 2011. № 9 (3). P. 105–118. URL: http://www.sciencepub.net/nature/ns0903/16_4859ns0903_105_119.pdf.
6. Marchyshyn S. M., Sinichenko A. V. Investigation of phenolic compounds about ground organs of cultivated species genus *Primula L.* *The Pharma Innovation Journal*. 2016. Vol. 5, Iss. 10. P. 38–42. URL: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2016/vol5issue10/PartA/5-9-20-899.pdf>.
7. Biological effects of epicuticular flavonoids from *Primula denticulata* on human leukemia cells / S. V. Tokalov et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. Vol. 52, Iss. 2. P. 239–245. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0347160>.
8. Antidiabetic potential of triterpenoid saponin isolated from *Primula denticulata* / S. Singh et al. *Pharmaceutical Biology*. 2014. Vol. 52, Iss. 6. P. 750–755. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.869759>.
9. Слободянюк Л. В., Сініченко А. В., Демидяк О. Л. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з листя примули дрібнозубчастої (*Primula denticulata* Smith.). *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. м. Тернопіль, 26-27 верес. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 67.
10. Aslam K., Nawchoo I. A., Ganai B. A. In Vitro Antioxidant, Antibacterial Activity and Phytochemical Studies of *Primula denticulata* An Important Medicinal Plant of Kashmir Himalaya. *International Journal of Pharmacological Research*. 2015. Vol. 5, Iss. 3. P. 49–56. DOI: <https://doi.org/10.7439/ijpr.v5i3.1699>.
11. Будняк Л. І., Васенда М. М. Вплив ступеня подрібнення на вилучення біологічно активних речовин із примули дрібнозубчастої листків. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 4. С. 150–155. DOI: <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2019.vi4.10853>.
12. Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis / L. Budniak et al. *Pharmacia*. 2020. Vol. 67, Iss. 4. P. 373–378. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54170>.
13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / авт.-уклад. : І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
14. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
15. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Трошований та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 367 с.
16. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Трошований та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>.

REFERENCES

1. Yakovenko, V. K. (2015). Naukovo-teoretychne obgruntuвання pidkhodiv do upravlinnia yakistiu pry rozrobtsi ta vyrobnytstvi roslynnykh likarskykh zasobiv. *Extended abstract of doctor's thesis*. Kharkiv.
2. Shostak, T. A., Kalyniuk, T. H., Hudz, N. I. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 4, 77–82.
3. Vyshnevskaya, L. I. (2008). *Visnyk farmatsii*, 4, 33–38.
4. Shostak, H. L., Marchyshyn, S. M., Sira, L. M., Lukaniuk, M. I. (2016). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 65–70. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.23>.
5. Abd El-Aziz, A. B., Abd El-Kalek, H. H. (2011). Antimicrobial proteins and oil seeds from pumpkin (*Cucurbita moschata*). *Nature and Science*, 9 (3), 105–119. Available at: http://www.sciencepub.net/nature/ns0903/16_4859ns0903_105_119.pdf.
6. Marchyshyn, S. M., Sinichenko, A. V. (2016). Investigation of phenolic compounds about ground organs of cultivated species genus *Primula L.* *The Pharma Innovation*, 5 (10, Part A), 38. Available at: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2016/vol5issue10/PartA/5-9-20-899.pdf>.
7. Tokalov, S. V., Kind, B., Wollenweber, E., Gutzeit, H. O. (2004). Biological effects of epicuticular flavonoids from *Primula denticulata* on human leukemia cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52 (2), 239–245. <https://doi.org/10.1021/jf0347160>.
8. Singh, S., Farswan, M., Ali, S., Afzal, M., Al-Abbasi, F. A., Kazmi, I., Anwar, F. (2014). Antidiabetic potential of triterpenoid saponin isolated from *Primula denticulata*. *Pharmaceutical biology*, 52 (6), 750–755. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.869759>.
9. Slobodianiuk, L. V., Sinichenko, A. V., Demydiak, O. L. (2019). Proceeding from Aktualni pyttannia farmakolohii ta farmakoterapii: *materialy Vseukr. nauk.-prakt. konf. (26-27 veres. 2019 r.)*. (pp. 67). Ternopil.

10. Khaleefa, A. (2015). In Vitro Antioxidant, Antibacterial Activity and Phytochemical Studies of *Primula denticulata* – An Important Medicinal Plant of Kashmir Himalaya. *International Journal of Pharmacological Research*, 5 (3), 49–56. doi: <https://doi.org/10.7439/ijpr.v5i3.1699>.
11. Budniak, L. I., Vasenda, M. M. (2019). *Medychna ta klinichna khimiia*, 4, 150–155. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.vi4.10853.
12. Budniak, L., Vasenda, M., Marchyshyn, S., Kurylo, K. (2020). Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis. *Pharmacia*, 67 (4), 373–378. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54170>.
13. Pertsev, I. M., Dmytriievskyi, D. I., Hudzenko, O. P. et al. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnologichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky, 600.
14. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 3)*. (2nd ed.). Kharkiv, 724.
15. Hroshovi, T. A., Martsyniuk, V. P., Kucherenko, L. I. et al. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v pharmsitii*. Ternopil: Ukrmedknyha, 724.
16. Hroshovi, T. A., Demchuk, M. B., Belei, N. M., Naida, Yu. V., Pavliuk, B. V. (2020). *Farmatsevtichnyi Chasopys*, 2, 101–110. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>.

Відомості про авторів:

Ширко А. Ю., магістрантка фармацевтичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
Васенда М. М., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
E-mail: vasenda@tdmu.edu.ua

Будняк Л. І., кандидатка фарм. наук, асистентка кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
Покотило О. О., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Information about authors:

Shyrko A., Master of the Pharmaceutical Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine
Vasenda M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine. E-mail: vasenda@tdmu.edu.ua
Budniak L., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine
Pokotylo O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine

Сведения об авторах:

Ширко А. Ю., магистрант фармацевтического факультета, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины
Васенда М. М., кандидат фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины.
E-mail: vasenda@tdmu.edu.ua

Будняк Л. И., кандидат фарм. наук, ассистент кафедры управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины
Покотило Е. А., кандидат фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с технологией лекарств, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины

Надійшла до редакції 06.12.2020 р.