

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технология лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему **Исследование по выбору вспомогательных веществ при
разработке таблеток, распадающихся в ротовой полости**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм19(5,0д)и-01

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Фатима-Эззахраа ЕЛЬМАУЛАУИ

Руководитель: профессор ЗВО кафедры заводской
технологии лекарств, д.фарм.н., профессор

Инна КОВАЛЕВСКАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры

аптечной технологии лекарств, д.фарм.н., профессор

Светлана ЗУЙКИНА

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 40 страниц, 9 таблиц, 4 рисунка, список литературных источников из 31 наименований. Работа посвящена изучению влияния вспомогательных веществ (разрыхлителей) на физико-химические и технологические показатели таблеточных смесей с экстрактом базилика и орально диспергируемых таблеток на их основе. Проведя анализ данных литературы в качестве лекарственного компонента был выбран экстракт базилика, который имеет широкий спектр фармакологической активности. На основании проведения комплекса физико-химических и фармакотехнологических исследований выбраны вспомогательные вещества, входящие в состав орально диспергируемых таблеток с экстрактом базилика.

Ключевые слова: экстракт базилика, разрыхлители, орально диспергируемые таблетки.

ANNOTATION

The qualifying work contains 40 pages, 9 tables, 4 figures, a list of literary sources from 31 names. The work is devoted to the study of the influence of auxiliary substances (dissolving agents) on the physicochemical and technological parameters of tablet mixtures with basil extract and orally dispersible tablets based on them. After analyzing the data from the literature, basil extract, which has a wide spectrum of pharmacological activity, was selected as a medicinal component. Based on a complex of physical, chemical and pharmacotechnological studies, auxiliary substances included in orally dispersible tablets with basil extract were selected.

Key words: basil extract, leavening agents, orally dispersible tablets.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСИМУМ GRATISSIMUM В ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	6
1.1. Химическая структура и биологическая активность соединений, выделенных из базилика гвоздичного	6
1.2 Традиционное использование базилика гвоздичного	11
1.3 Фармакологическая активность базилика гвоздичного	13
Выводы к разделу 1	24
РАЗДЕЛ 2. АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ С ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ИСХОДНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ	25
2.1. Состав образцов и методика их приготовления	25
2.2. Описание методик исследования показателей качества исследуемых образцов	26
Выводы к разделу 2	31
РАЗДЕЛ 3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ОДТ С ЭКСТРАКТОМ БАЗИЛИКА	32
3.1 Исследование технологических свойств таблеточных масс с экстрактом базилика	32
3.2 Результаты изучения физико-химических показателей образцов таблеток, диспергируемых в ротовой полости	34
Выводы к разделу 3	42
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	44
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	46
ПРИЛОЖЕНИЯ	50

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В современном обществе актуальной является проблема сохранения здоровья на надлежащем уровне. Одним из способов её решения – это расширение номенклатуры лекарственных средств, их ассортимента с учетом современных технологических подходов к созданию препаратов и направлений в фармакотерапии. Также актуальной задачей фармации является поиск новых лекарственных компонентов растительного происхождения с гарантированной базой сырья. Одним из таких растений является базилик гвоздичный, который на данный момент широко используется в качестве натурального ароматизатора или приправы. Согласно данным литературы он имеет широкий спектр терапевтической активности в отношении пневмонии, инфекционных заболеваний, заболеваний верхних дыхательных путей, диареи, анемии и т.д.

Цель и задачи исследования. Целью данной магистерской работы является исследование влияния дезинтегрантов на качественные характеристики орально диспергируемых таблеток с экстрактом базилика.

Объектами исследования были экстракт базилика, дезинтегранты и их смеси, образцы таблеточных смесей и таблеток на их основе.

Задачи исследования:

1. Обосновать необходимость разработки лекарственной формы с сухим экстрактом базилика гвоздичного;
2. Разработать составы орально диспергируемых таблеток экстракта базилика с различным содержанием разрыхлителей.
3. Изучить влияние указанных вспомогательных веществ на качественные характеристики таблеточных смесей с экстрактом базилика и ОДТ на их основе.

Методы исследования. В ходе выполнения работы были использованы инструментальные, органолептические, технологические, физико-химические, статистические методы анализа.

Предмет исследования: выбор активных и вспомогательных веществ (разрыхлителей), их количественного содержания в составе экспериментальных образцов таблеток, диспергируемых в ротовой полости, проведение комплекса физико-химических и технологических исследований с целью изучения влияния вспомогательных веществ на показатели качества орально диспергируемых таблеток с экстрактом базилика.

Апробация результатов исследований и публикации. Результаты проведенных исследований были обсуждены в ходе работы I международной научно-практической конференции (г. Харьков, 16.05.2024 г.) «Индустрия 4.0: Современные направления развития фармацевтической отрасли» в онлайн режиме.

Структура и объем квалификационной работы. Магистерская работа изложена на 40 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 4 рисунка; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, экспериментального раздела, общих выводов, списка литературы, включающего 39 источника литературы.

РАЗДЕЛ 1

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ *OSIMUM GRATISSIMUM* В ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Использование лекарственных растений в традиционной и народной медицине для лечения, контроля или профилактики различных заболеваний столь же старо, как и зарождение человечества. Известно, что около 80% населения мира в основном предпочитает этномедицину или фитотерапию при лечении многочисленных заболеваний. Растущее предпочтение использования лекарственных трав по сравнению с традиционными лекарствами может быть объяснено эффективностью активных ингредиентов, присутствующих в них, а также их доступностью, ценой [1]. Кроме того, за последнее десятилетие лекарственные растения и их биологически активные соединения привлекли внимание ряда исследователей из-за их эффективности в лечении и профилактике опасных для жизни и хронических заболеваний, таких как рак, диабет, инсульт и артрит, в качестве альтернативной терапии для лечения психических расстройств, а также для удовлетворения медицинских потребностей пожилых людей [1].

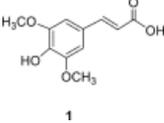
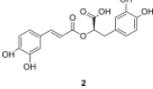
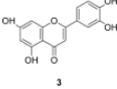
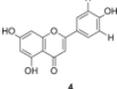
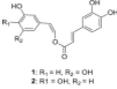
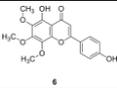
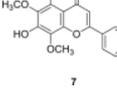
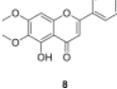
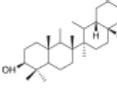
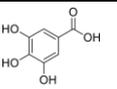
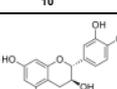
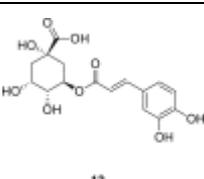
1.1 Химическая структура и биологическая активность соединений, выделенных из базилика гвоздичного

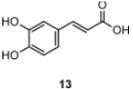
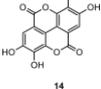
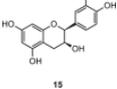
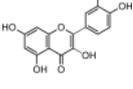
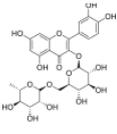
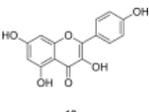
Ocimum gratissimum L., широко известный как базилик гвоздичный, является натуральной альтернативной терапией для лечения различных заболеваний. Это широко распространенное и коммерчески выгодное многолетнее травянистое растение с очень сильным ароматным запахом. Он принадлежит к семейству яснотковых и встречается в Африке, Азии и Южной Америке [2]. Его используют в качестве натурального ароматизатора или приправы. Он также используется в традиционной медицине для лечения ряда заболеваний, таких как кашель, пневмония, лихорадка, воспаление, анемия, диарея, боли, а также грибковые и бактериальные инфекции [2]. Базилик

гвоздичный содержит широкий спектр биологически активных соединений, таких как флавоноиды и полифенолы и эфирные масла (табл. 1.1, табл. 1.2).

Таблица 1.1

Химическая структура и биологическая активность соединений, выделенных из *O. gratissimum*

Название	Формула	Биологическая активность
Синаповая кислота	 1	Обладает антиоксидантной, противовоспалительной, противораковой, антимуtagenной, антигликемической, нейропротекторной и антибактериальной активностью.
Розмариновая кислота	 2	Противомикробное, иммуномодулирующее, противодиабетическое, противоаллергическое, противовоспалительное, гепато- и нефропротекторное средство.
Лютеолин	 3	Антигипертензивное, противовоспалительное и противораковое действие.
Апигенин	 4	Противовоспалительное, антиоксидантное, антибактериальное и противовирусное действие, снижает артериального давления.
Непетоидин	 1 R ₁ = H, R ₂ = OH 2 R ₁ = OH, R ₂ = H	Антиоксидантное, противовирусное, противогрибковое и антибактериальное действие, ингибитор оксида азота.
Ксантомикрол	 6	Антиангиогенное и противораковое средство
Неваденсин	 7	Антиоксидантная активность. Селективный ингибитор карбоксилэстеразы.
Сальвигенин	 8	Противоопухолевое, нейропротекторное средство
Олеаноловая кислота	 9	Антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное и антидиабетическое действие.
Галловая кислота	 10	Антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые, гепатопротекторные и антигипергликемические свойства.
Катехин	 11	Противовоспалительное и противораковое, антибактериальное, антигипертензивное и антиоксидантное действие.
Хлорогеновая кислота	 12	Антиоксидантная, антибактериальная, гепатопротекторная, кардиопротекторная, противовоспалительная, жаропонижающая, нейропротекторная, противовирусная, антимикробная, антигипертензивная активности.

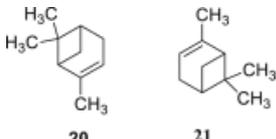
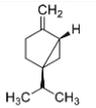
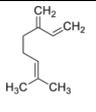
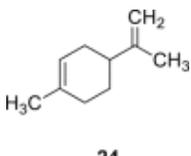
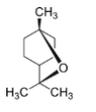
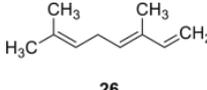
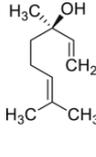
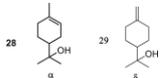
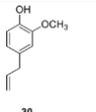
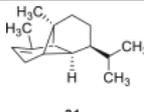
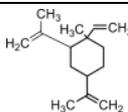
Название	Формула	Биологическая активность
Кофейная кислота		Антиоксидантная, противовоспалительная и антиканцерогенная активность.
Эллаговая кислота		Антиатерогенное, противовоспалительное и нейропротекторное действие.
Эпикатехин		Антиангиогенное, антидиабетическое, антиоксидантное и противораковое действие.
Кверцетин		Противодиабетическое, противовоспалительное, антиоксидантное, противомикробное, сердечно-сосудистое и ранозаживляющее действие.
Рутин		Антиоксидантная, цитопротекторная, вазопротективная, противораковая, нейропротекторная и кардиопротекторная активность.
Кемпферол		Антиоксидантное, противовоспалительное, антимикробное, противораковое, кардиопротекторное, нейропротекторное, противодиабетическое, антиостеопоротическое, эстрогенное/антиэстрогенное, анксиолитическое, анальгезирующее и противоаллергическое действие.

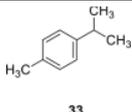
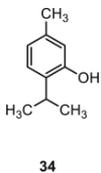
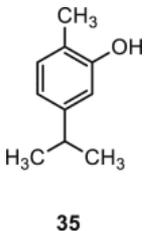
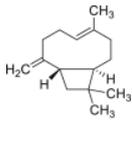
Таким образом, фенольные соединения, обнаруженные в *Ocimum gratissimum*, включают розмариновую кислоту, синапиновую кислоту, сальвигенин, галловую кислоту, катехины, метилэвгенол, кофейную кислоту, L-кафтариную, эллаговую кислоту, трансферуловую кислоту, L-цикоровую кислоту и флавоноиды, такие как ксантомикрол. цирсимаритин, рутин, апигенин, кемпферол, виценин-2, лютеолин 5-О-глюкозид, лютеолин 7-О-глюкозид, 7,4'-диметиловый эфир, витексин, изовитексин, непетоидин А, кверцетин 3-О-глюкозид, неваденсин, цирсимаритин, гименоксин, мирицетин, базилимосид, морин, изотимузин, эпикатехин, кверцитрин, кверцетин и тритерпены (олеаноловая, помоловая, урсоловая и торментининовая кислоты [2]).

Химические компоненты эфирного масла *O. Gratissimum* представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

**Химическая структура и биологическая активность соединений,
выделенных из эфирного масла *O. gratissimum***

Название	Формула	Биологическая активность
Камфен	 19	Антиоксидантная активность и ингибирование супероксидных радикалов, гипополидемическое действие.
α - и β -пинен	 20 21	Противовирусное, ингибирующее, антикоагулянтное, противоопухолевое, противомикробное, противомаларийное, антиоксидантное, противовоспалительное, противолейшманиозное и обезболивающее действие.
Сабинене	 22	Противовоспалительная активность, лечение дерматофитий.
β -мирцен	 23	Противовоспалительное и антикатаболическое действие.
Лимонен	 24	Противовоспалительное, антиоксидантное, антиноцептивное, противораковое, противодиабетическое, антигипералгетическое, противовирусное и гастропротекторное действие, купирование изжоги и гастроэзофагеального рефлюкса.
1,8-Цинеол	 25	Муколитическое и спазмолитическое действие на дыхательные пути, противовоспалительная и антиоксидантная, антиноцептивная активность.
транс- β -Оцимен	 26	Противосудорожная, противогрибковая, противоопухолевая активность.
Линалоол	 27	Антимикробные и репеллентные свойства, противовоспалительная активность, антигиперлипидемические, антидепрессивные, нейропротекторные и противораковые свойства.
α - и δ -терпинеол	 28 29	Подавляет рост опухолевых клеток. Антибактериальная активность.
эвгенол	 30	Антимикробное, противовоспалительное, болеутоляющее и антиоксидантное действие.
α -копаен	 31	Антиоксидантные и антигенотоксические свойства, потенциальный противораковый агент.
β -Элемен	 31	Противовоспалительное и противоопухолевое действие

Название	Формула	Биологическая активность
п-цимен	 33	Анальгезирующие и противовоспалительные свойства
Тимол	 34	Антисептическое, антибактериальное, противогрибковое, противогельминтное, противовирусное, антиоксидантное, отхаркивающее, спазмолитическое, ветрогонное, потогонное, седативное, противоревматическое, противораковое, антигиперлипидемическое и антигипергликемическое действие.
Карвакрол	 35	Противомикробное, антиоксидантное, противораковое, анальгезирующее, спазмолитическое, противовоспалительное, ангиогенное, противопаразитарное, антиагрегантное, ингибирующее АХЭ, инсектицидное, антигепатотоксическое и гепатопротекторное действие.
β-кариофиллен	 36	Антиоксидантное, противовоспалительное, противораковое, кардиопротекторное, гепатопротекторное, гастропротекторное, нефропротективное, противомикробное и иммуномодулирующее действие.
α-гумулен	 37	Противовоспалительные свойства

Таким образом, соединения, присутствующие в эфирном масле *O. gratissimum*, включают гидрокарбонатированные монотерпены, такие как камфен, α-туйен, α-пинен, сабинен, β-пинен, β-мирцен, α и β-фелландрен, δ-3-карен, лимонен, α-терпинен, п-цимен, транс-β-оцимен, γ-терпинен, терпинолен, п-цименен и п-ментан-1,3,8-триен; кислородсодержащие монотерпены, такие как 1,8-цинеол, цис-сабиненгидрат, линалоол, транс-сабиненгидрат, транс-туйон, цитронеллаль, умбеллулон, борнеол, терпинен-4-ол, п-цимен-8-ол, α-терпинеол, тимол метил. эфир, эстрагол, п-цимен-7-ол, тимол и карвакрол; гидрокарбонатные сесквитерпены, такие как α-копаен, β-элемен, γ-элемен, β-кариофиллен, α-транс-бергамотен, α-гумулен, β-бурбунен, α-гвайен, δ-кадинен, гермакрен D, γ-селинен, β-селинен, α-селинен, (Z,E)-α-фарнезен и 7-эпи-α-селинен; и кислородсодержащие сесквитерпены, такие как

оксид кариофиллена, 1,2-эпоксидегумулен и 3,7-(11)-эвдесмадиен, спатуленол [2].

Кроме того, результаты нескольких исследований показали, что это растение обладает многочисленными фармакологическими свойствами, такими как антигипергликемические, гипогликемические, противовоспалительные, противодиарейное, противоанемическое, гепатопротекторное, антигипертензивное, антибактериальное, противогрибковые и антиоксидантные свойства, а также проявляет множество других фармакологических свойств [1].

1.2 Традиционное использование базилика гвоздичного

Ocimum gratissimum в многочисленных этнофармакологических исследованиях описывается как растение, легко доступное для населения и обычно используемое для лечения множества заболеваний [4]. Это многолетнее пахучее растение встречается сейчас на всех континентах и обладает общепризнанными лечебными свойствами. Его настои считаются в Камеруне тонизирующим и отхаркивающим средством, а сок его листьев используется для лечения головокружения, головных болей, простуды и кашля. В Кот-д'Ивуаре растение используется для лечения ушных инфекций, дерматозов и офтальмии [5]. В Нигерии его рекомендуют для лечения диареи, при респираторных заболеваниях и в качестве противогельминтного средства. Его также использовали для лечения головных болей, лихорадки, офтальмологических и кожных проблем, а также пневмонии [5]. В Того настоем растения применяют для облегчения кашля (противокашлевого средства). Свежий сок его листьев обладает противодиарейными и антидизентерийными свойствами; а его настои используются для лечения гематурии и гнойного уретрита. В Республике Бенин отвар мякоти или надземной части используется для лечения дистопий, болей в области таза, коликов, кандидозов, пищеварительной дисменореи, рвоты, геморроя и диареи [6]. Отвар его стеблей используют для лечения гепатита, кашля, астмы и раневых инфекций.

Сок его листьев используется для лечения стенокардии, цефалгий, головных болей, лихорадки и недоедания. Его соцветия используются в качестве ароматизаторов в различных блюдах [6].

Фармакологические исследования показали, что этот вид базилика обладает обезболивающими, антистрессовыми, противовоспалительными, противогельминтными, противодиарейными, жаропонижающими, антимуtagenными, противоязвенными, гастропротекторными, гепатопротекторными, седативными и фунгицидными свойствами, что подтверждает перспективу его широкого медицинского использования [7]. *O. gratissimum* является антисептиком и нашел широкое применение при приготовлении зубной пасты и жидкости для полоскания рта, а также в местной терапии. Отвар используется как полоскание при ангине и тонзиллите. Его также используют как отхаркивающее средство и средство от кашля [7]. Экстракт растения используется для лечения желудочно-кишечных гельминтов как у животных, так и у людей. Анализ литературы позволяет сделать выводы, что экстракт растения можно использовать в качестве лекарственного средства для людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Он используется как жаропонижающее средство и как компонент ряда методов лечения малярии в Западной Африке [8]. Измельченные листья растения используются для лечения конъюнктивита, а масло, извлеченное из листьев, считается сильным противомикробным средством и используется для повязки на раны, приготовления жидкости для полоскания рта и для предотвращения послеродового сепсиса [8].

1.3 Фармакологическая активность базилика гвоздичного

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства *Ocimum gratissimum* объясняются его терапевтическими преимуществами. Было показано, что экстракты его листьев содержат альфа-токоферол и аскорбиновую кислоту. Предыдущие исследования показали, что флавоноиды

и фенолы защищают клетки от повреждения, вызванного окислительным стрессом [9]. Флавоноиды и фенолы оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие посредством различных механизмов, таких как удаление или подавление свободных радикалов, хелатирование ионов металлов или блокирование ферментных систем, генерирующих свободные радикалы. Наличие в водном экстракте *O. gratissimum* сапонинов, терпеноидов, гликозидов и алкалоидов может дополнительно способствовать его противовоспалительному и антиоксидантному действию. Также было обнаружено, что эфирное масло *O. gratissimum* обладает более высокими антиоксидантными свойствами, чем чистый эвгенол [10]. При исследовании антиоксидантной активности было установлено, что *O. gratissimum* может улавливать свободные радикалы. Исследование влияния водного экстракта листьев *O. gratissimum* на гематологические и маркеры окислительного стресса у крыс с аллоксановым диабетом показало, что у крыс с диабетом, получавшие водный экстракт, наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с необработанными крысами с диабетом. У тестируемых крыс наблюдалась обратная потеря веса [10]. Авторы также доказали снижение уровня концентрации малонового диальдегида (МДА) и повышение этого маркера при перекисном окислении липидов (табл. 1.3).

Фармакологические свойства *Ocimum gratissimum*

Дозы	Результат	Активность
0,015–8,00 мг/мл экстракта эфирного масла листьев <i>O. gratissimum</i>	Продемонстрировано быстрое уничтожение <i>E. coli</i> и <i>S. Typhimurium</i> .	Антимикробная
16 мкл экстракта эфирного масла листьев <i>O. gratissimum</i>	Снижен уровень роста <i>S. aureus</i> и <i>E. coli</i> .	Антимикробная
0,5 мл 80% спиртового экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт был активен в отношении <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> и <i>B. cereus</i> .	Антимикробная
1 мл эфирного масла <i>O. gratissimum</i> (0,009–5,0 мг/мл), приготовленного с 10% ДМСО	Эфирное масло было высокоактивно против <i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> и <i>K. pneumoniae</i> .	Антимикробная
50 мг/мл, 25 мг/мл, 12,5 мг/мл и 6,25 мг/мл спиртовой экстракт листьев <i>O. gratisimum</i>	Активность <i>in vitro</i> против <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. aureus</i> и <i>P. aeruginosa</i> .	Антимикробная
2,5–0,0012 мг/мл аминокликозидов + 8–512 мкг/мл метанолового или гексанового экстракта <i>O. gratissimum</i>	Синергически ингибирует <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> .	Антимикробная
0,0–65,0 мг/мл водного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Активен в отношении <i>A. sobria</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. shigelloides</i> , <i>S. typhi</i> и <i>S.dysenteriae</i> .	Антимикробная, противодиарейная
0,312–40 мг/мл эфирного масла <i>O. gratissimum</i>	Ингибированный <i>F. oxysporum f. sp lycopersici</i> и <i>Rhizoctonia solani</i>	Противогрибковая
1,0–1000 мкг/мл спиртового сырого экстракта, этилацетата, гексановой и хлороформной фракций, эфирного масла и эвгенола <i>O. gratissimum</i> .	Хлоромуравьиная фракция ингибировала 23 изолята (92%) <i>C. neoformans</i> в концентрации 62,5 мкг/мл, а эвгенол ингибировала 4 изолята (16%) в концентрации 0,9 мкг/мл.	Противогрибковая
31,2–1000 мкг/мл гексана, хлороформовые фракции, эфирное масло экстракта <i>O. gratissimum</i>	Гексановая и эвгенольная фракции ингибировали рост 100% и 80% дерматофитов соответственно в концентрации 125 мкг/мл.	Противогрибковая
0,5, 1, 2, 4 и 8 мкг/мл эфирного масла экстракта <i>O. Gratissimum</i>	Фунгицидная активность в отношении всех исследованных видов <i>Candida</i> .	Противогрибковая

Дозы	Результат	Активность
100–1000 мкг/мл богатого эвгенолом эфирного масла <i>O. gratissimum</i> .	Ингибированная <i>Leishmania amazonensis</i>	Антилейшманицидная
0–200 мкг/мл экстракта <i>O. gratissimum</i>	Экстракт продемонстрировал мощную активность по удалению свободных радикалов и защитное действие против повреждения липидов, ДНК и белков.	Антиоксидантная
200 и 400 мг/кг экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт значительно улучшил PCV, Hb и RBC у крыс.	Антианемическая
200 и 400 мг/кг экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт снижал уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы.	Гепатопротекторная
50 мкл концентрации 20–120 мкг/мл экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт ингибирует АПФ и удаляет ДФПГ дозозависимым образом.	Лечение ожирения и гипертонии, связанной с ожирением
400 мг/кг водного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Фруктозамин и ВБР были снижены.	Гипогликемическая
208 мг/кг водного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт снижает концентрацию глюкозы в крови.	Гипогликемическая
400 мг/кг метанольного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Снижал уровень сахара в крови как у нормальных, так и у диабетических крыс на 56 и 69% соответственно.	Гипогликемическая
500–1500 мг/кг водного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Снижение уровня глюкозы в плазме	Гипогликемическая
400 мг/кг экстракта <i>O. gratissimum</i>	Снижение активности малонового диальдегида (МДА) и повышение активности супероксиддисмутазы (СОД), снижение уровня глюкозы в крови натошак и увеличение объема упакованных клеток, количества эритроцитов и концентрации гемоглобина.	Антиоксидантная, противодиабетическая, улучшает гематологические показатели
3 мг/кг цикориевой кислоты из <i>O. gratissimum</i>	Снижение уровня гликемии у мышей с диабетом	Гипогликемическая
250 и 500 мг/кг метанола и масляных экстрактов <i>O. gratissimum</i>	Отсутствие ингибирующего влияния на репродуктивную функцию и фертильность.	Отсутствие вредного воздействия на репродуктивную функцию и фертильность

Дозы	Результат	Активность
400 мг/кг водного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Задержка созревания сперматозоидов с пустыми сперматозоидами в просвете и снижение количества сперматозоидов.	Ухудшает выработку спермы у крыс, страдающих диабетом
1:10 по весу листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракты оказывали ингибирующее действие на фосфодиэстеразу-5 (ФДЭ-5), ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ), ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и аргиназу.	Лечение эректильной дисфункции
400 и 800 мкг/мл экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт снижал жизнеспособность клеток НСС SK-Nер 1 и HA22T. Он также снизил экспрессию каспазы 3 и PARP, а также экспрессию CDK4 и p-ERK1/2.	Подавляет жизнеспособность клеток и рост опухоли.
50, 100 и 200 мг/кг экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Экстракт оказывает антиноцицептивное и противовоспалительное действие.	Управление болезненными и воспалительными состояниями
0,0125–100 мг/кг <i>O. gratissimum</i>	Экстракт ингибирует свободные радикалы и подавляет воспаление при воспалении, вызванном каррагинаном.	Управление воспалением и окислительным стрессом при хронических заболеваниях
25–100 мг/кг богатой флавоноидами фракции листьев <i>O. gratissimum</i> .	Экстракт ослабляет воспалительный и окислительный стресс у мышей, вызванных липополисахаридами.	Противовоспалительный и антиоксидантный стресс
10, 20 или 40 мг/кг эфирного масла <i>O. gratissimum</i>	Способствует антиноцицепции и снижает уровень интерлейкина-1 β в седалищном нерве.	Антиноцицептивная активность
0,005–200 мг/кг богатой флавоноидами фракции <i>O. gratissimum</i>	Снижение нейтрофилов, моноцитов, NO, IL-1 β и TNF- α .	Противовоспалительная активность
200, 400 и 800 мг/кг богатого полифенолами экстракта <i>O. gratissimum</i>	Ослабление воспаления и снижение индекса активности заболевания у крыс с колитом. Снижение интерлейкина-(IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α , миелопероксидазы, оксида азота, циклооксигеназы-2 и малонового диальдегида в толстой кишке.	Восстанавливает повреждение слизистой оболочки толстой кишки благодаря противовоспалительному и антиоксидантному действию.
50 и 100 мг/кг фенольно-обогащенной этилацетатной	Снижение объема экссудата, количества лейкоцитов, нитритов, TNF- α и активности	Противовоспалительное и

Дозы	Результат	Активность
фракции экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	миелопероксидазы. Защищен от вызванного каррагинаном перекисного окисления липидов и истощения глутатиона.	антиоксидантное действие
1–100 мкг/мл водно-метанольного экстракта свежей надземной части <i>O. gratissimum</i>	ИнгибированиеДФПГ, гидроксильных и азотных радикалов, антиоксидантной активности.	Активность по удалению свободных радикалов и антиоксидантная активность
10,2 мг/мл и 23,2 мг/мл экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Тормозное действие на боль	Анальгетическая активность
1–25 мкг метанольного экстракта <i>O. gratissimum</i> /мл	Снижение уровней образования супероксидных анионов, активности никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), активности миелопероксидазы (МПО), перекисного окисления липидов, белковых карбониллов, уровней окисленного глутатиона.	Антиоксидантная активность. Снижает образование свободных радикалов, повреждение липидов и белков.
Хлороформные экстракты <i>O. gratissimum</i> в дозе 100 мг/кг и 200 мг/кг.	Снизилась уровни H_2O_2 и MDA, экспрессия каспазы 8 и восстановились уровни GSH, активности GPx, SOD и CAT.	Антиоксидантная и проапоптотическая активность
30, 100 и 300 мг/кг эфирного масла <i>O. gratissimum</i>	Подавление корчей и воспаления	Антиноцицептивная активность
200 и 400 мг/кг экстракта метанола или петролейного эфира	Увеличение латентного периода тонических и тонико-клонических судорог и смерти. Они также предложили 50% защиту обработанных мышей от смертности, вызванной судорогами. Экстракты и фракция уменьшили частоту пересечения линий, входов в центральные квадраты, прислонения к стене и ухода за собой, тогда как продолжительность ухода, а также частота и продолжительность замиранья были увеличены.	Противосудорожные и анксиолитические свойства.
0,0625, 0,12, 0,25, 0,5 и 1,0% эфирного масла листьев <i>O. gratissimum</i> и эвгенола	Подавляет <i>H. contortus</i> .	Антигельминтная активность

Дозы	Результат	Активность
100, 200 и 400 мг/кг/день листьев <i>O. gratissimum</i>	Увеличение GSH, креатинина в моче и плазме и снижение TBARS и общего белка в моче.	Лечение поражения почек, вызванного гентамицином
150 или 300 мг/кг этанольного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Ослабление окислительного стресса, повреждений и неврологического дефицита головного мозга.	Нейропротекторное действие при ишемии головного мозга
20–80 мг/мл водного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Снижение образования реактивного вещества тиобарбитуровой кислоты (TBARS).	Защитное действие на окислительный стресс в клетках HepG2
0–40 мг/кг экстрактов <i>O. gratissimum</i>	Уменьшение повреждения печени, стеатоза и фиброза. Увеличение каталазы и антиоксидантных ферментов.	Противофиброзные свойства
12,5–300 мкг/мл водного экстракта <i>O. gratissimum</i> , гидрофобная и гидрофильная фракции	Снижение дезинтеграции базальной мембраны, ангиогенеза и активности матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9).	Подавление роста опухоли и клеток рака молочной железы
0, 50, 100, 150 и 200 мкг/мл водного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Ингибировал H ₂ O ₂ -индуцированную активацию апоптотического белка каспазы-3 и расщепление PARP, а также обращал вспять активацию Bax и подавление Bcl-2.	Уменьшает клеточный стресс и вызванный стрессом апоптоз
125 и 250 мг/кг/массу этанолового экстракта <i>O. gratissimum</i>	Снижение MDA, повышение GSH, SOD и CAT. Ослабленная анемия, тромбоцитопения и лейкоцитоз.	Антиоксидантное и противоанемическое действие.
200 и 400 мг/кг/день водного экстракта листьев <i>O. gratissimum</i>	Снижение активности МПО, СОД, NO и повышение уровня GSH у крыс с колитом. Снижение оценки диареи и оценки язвы до нормального.	Противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Улучшение колита
100 или 500 мг/кг массы тела <i>O. gratissimum</i> (целое растение)	Снижение систолического артериального давления, уровней АПФ в плазме и легких и эндотелина-1 в плазме при дозе 500 мг/кг.	Антигипертензивный эффект
500 мг/кг 95%-ного этанольного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Снижение артритной оценки и объема лап.	Противоартритная активность
10–20 мл/кг водного экстракта <i>O. gratissimum</i>	Подавление диареи, вызванной касторовым маслом	Противодиарейные эффекты
0,2 мг/кг массы тела <i>O. gratissimum</i>	Снижение белков стресса (HSP70 и iNOS), соотношения MMP-9/MMP-2, фосфорилирования ERK (p-ERK) и NF-κB (p-P65).	Гепатопротекторный эффект

Анксиолитическая активность экстракта базилика. Тревога — это психическое расстройство, характеризующееся внутренним смятением, которое затрагивает людей всех возрастов [11]. Обычно для лечения тревоги используются аллопатические препараты, которые неселективно воздействуют на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Установлено, что применение 200 и 400 мг/кг метанольного или петролейно эфирного экстракта базилика увеличивают латентный период тонических и тонико-клонических судорог [11]. Также обеспечивает 50% защиту обработанных мышей от смертности, вызванной судорогами. Результаты нескольких исследований показали связь между антиоксидантной активностью и противотревожным действием. Установлен защитный эффект экстракта базилика против перекисного окисления ДНК, белков и липидов [12].

Антиноцицептивная активность. В традиционной медицине базилик используется для лечения болезненных состояний. Были исследованы на классических моделях боли (тест с горячей пластиной и формалиновый тест) антиноцицептивные эффекты эфирного масла базилика на нейрогенную и воспалительную боль у мышей [13]. На первом и втором этапах формалиновой пробы эфирное масло базилика в дозе 40 мг/кг успешно снижали боль. Исследования показали, что 30, 100 и 300 мг/кг эфирного масла базилика подавляют судороги и воспаление у самцов швейцарских мышей [13].

Нейропротекторная активность. Экстракт листьев базилика улучшает работу мозга [14]. Имеются данные об использовании экстракта базилика при в дозах 25, 50 и 100 мг/кг для изучения поведенческих нарушений и депрессивно-подобного поведения у мышей с использованием теста открытого поля и теста принудительного плавания. ФСТ). Выявлено, что нейропротекторная способность экстракта базилика при ишемии головного мозга опосредуется его антиоксидантными свойствами, что наблюдалось во время предварительного лечения у крыс с окклюзией средней мозговой

артерии в течение 24 часов с последующей 24-часовой реперфузией [15] (табл. 1.3).

Антимикробная активность. Установлена противомикробная активность экстракта базилика, его можно использовать как консервант растительного происхождения [16]. Есть данные по использованию его в качестве нетоксичного антибактериального и антиафлатоксигенного средства против грибкового поражения, а также в качестве средства увеличения срока годности благодаря его антиоксидантной активности. Установлено, что, что 0,015–8,00 мг/мл экстракта эфирного масла листьев базилика вызывает быстрое ингибирование *Escherichia coli* и *S. typhimurium*. Водный экстракт базилика в сильной степени ингибирует *Pseudomonas aeruginosa* и умеренно *Staphylococcus aureus*, водно-спиртовой экстракт порошка листьев имеет более широкий спектр антимикробной активности со значительными ингибирующими свойствами в отношении *E. coli*, *Bacillus cereus*, *P. Aeruginosa* и *S. Aureus* [17].

Установлена противогрибковая активность экстракта базилика [18]. Известно, что хлороформная фракция экстракта ингибировала 23 изолята (92 %) *C. Neoformans* в концентрации 62,5 мкг/мл, а эвгенол ингибировал 4 изолята (16 %) в концентрации 0,9 мкг/мл. Показано, что эфирное масло экстракта в концентрации 0,312–40 мг/мл ингибирует *F. lycopersici* и *Rhizoctonia solani* [18].

Исследована противогрибковая активность эфирного масла базилика против нескольких видов *Candida* путем измерения их минимальных ингибирующих концентраций и временных кривых [19]. Установлено, что растительный экстракт обладает фунгицидной активностью против четырех различных исследованных видов *Candida*, а именно *Candida albicans*, *Candida Krusei*, *Candida parapsilosis* и *Candida* тропического [20]. Следовательно, эфирное масло базилика можно использовать в качестве фитотерапевтического средства при лечении различных грибковых

заболеваний, а также в качестве фунгицидного средства при борьбе с грибами в окружающей среде (табл. 1.3).

Противоанемическая активность. Несколько исследований показали, что экстракт листьев базилика обладает способностью снижать токсичность, вызываемую гематологическими показателями у крыс линии Вистар. Установлено, что экстракт листьев базилика в дозе 400 мг/кг массы тела у крыс уменьшает анемию, вызванную фенилгидразином [21]. Экстракт базилика оказывает гематологическое воздействие на организм, поскольку приводит к увеличению количества эритроцитов, объема гематоцитов, гемоглобина, количества тромбоцитов и нейтрофилов. Снижение количества тромбоцитов наблюдалось при использовании 500 мг/кг экстракта вместе с кормовыми гранулами [21]. Предполагается, что железо и витамины, присутствующие в водном экстракте базилика, могут быть ответственны за гематопозитические характеристики (табл. 1.3).

Анальгетическая активность. Изучена фармакологическая активность базилика в изолированной тощей кишке кролика, а также их обезболивающие свойства у мышей. После введения экстракта спонтанное маятниковое движение тощей кишки кролика ингибировалось дозозависимым образом. Исследование также показало увеличение времени реакции на 85% в течение 20-минутного периода наблюдения без явных признаков токсичности [22]. Их результаты показали, что водный экстракт базилика обладает анальгезирующими и спазмолитическими свойствами. Установлено, что экстракт базилика обладает способностью снижать восприятие боли в экспериментах с анальгетиками [22].

Гепатопротекторная активность. Обнаружено, что экстракт базилика, вводимый мышам в различных концентрациях, может обеспечивать гепатопротекторную активность печень, контролируя повышение уровней катаболических ферментов, вызванное повреждением CCl₄ в клетках печени [23]. Предполагается, что 40 мг/кг экстракта базилика уменьшает повреждение печени, степень стеатоза и фиброза, а также повышают уровень каталазы и

антиоксидантных ферментов. Выявлено, что в гепатокарциномных клетках после лечения экстрактом базилика при концентрациях более 20 мг/мл наблюдалось увеличение уровней p/ERK1/2, что указывает на его влияние на передачу сигналов выживания раковых клеток печени [24]. Богатая флавоноидами этилацетатная фракция экстракта проявляет гепатопротекторные свойства, что указывает на то, что он может быть полезен для замедления процесса заболевания, опосредованного липосахаридным синдромом. Показано, что введение масла базилика в дозе 1000 мг/кг не оказывало гепатотоксического воздействия на печень крыс (табл. 3.1) [24].

Нефропротективная активность. Установлено, что прием 100, 200 и 400 мг/кг/день экстракта листьев базилика помогает при лечении поражений почек, вызванных гентамицином. Терапия экстрактом, с одной стороны, вызывала снижение уровня креатинина, мочевины, HCO_3^- , K^+ , Cl^- и Na^+ , что позволяет предположить, что экстракт листьев базилика может обладать ренопротекторными свойствами [25].

Противодиарейное действие. Исследовано противодиарейное действие водного экстракта листьев базилика при диарее у крыс, вызванной касторовым маслом, о чем свидетельствует существенное уменьшение количества влажных фекалий у крыс, получавших экстракт. Водный экстракт листьев уменьшает диарею и пропульсивное движение кишечного содержимого. Он не оказал прямого влияния на подвздошную кишку морских свинок, но значительно снизил чувствительность подвздошной кишки к ацетилхолину, никотину и гистамину, что привело к снижению сократительной активности, индуцированной этими препаратами. Дальнейшие фитохимические оценки показали, что основные компоненты растения включают дубильные вещества, стероиды, тритерпеноиды и углеводы [25]. Эти данные позволяют предположить, что водный экстракт листьев базилика может включать фармакологически активные ингредиенты с противодиарейным эффектом, определяемым, прежде всего, ингибирующей активностью в отношении

перистальтики кишечника, возможно, посредством ингибирования мускариновых рецепторов (табл. 1.3).

Антидиабетическая активность. Исследования гипогликемической активности экстракта листьев базилика показали, что после перорального введения мышам крахмала и глюкозы ингибируется повышение уровня глюкозы в крови [26]. Ингибирующее действие на натрий-зависимый переносчик глюкозы может быть одним из основных механизмов антигипергликемического эффекта экстракта листьев базилика. Также наблюдается значительное снижение уровня глюкозы в плазме при приеме экстракта базилика в дозе 400 мг/кг [26]. Также установлена гипогликемическая активность базилика при лечении диабета, вызванного стрептозотоцином. За эту активность может быть ответственна циклоревная кислота, основной фенольный компонент. Однако рекомендуется дальнейшая характеристика биоактивных компонентов растения для определения других биологически активных компонентов, которые могут проявлять такую фармакологическую активность [26].

Противовоспалительная активность. Установлено, что экстракт в дозе 100 мг/кг оказывал позитивное влияние у крыс, ингибируя вызванный каррагинаном отек лапы, что позволяет предположить его терапевтическое использование при лечении воспалений [25]. Показано, что экстракт оказывает противовоспалительное действие при колите, вызванного декстран-сульфатом натрия (DSS), у крыс в дозах 100–800 мг/кг. Обнаружено, что экстракт полезен при лечении эозинофильного воспаления дыхательных путей у самцов мышей AJ, вызванного *Blomiatropicsis*. Обнаружено, что дозы 25, 50 и 100 мг/кг метанольного экстракта растения эффективны для облегчения респираторной аллергии (табл. 1.3).

Антигипертензивная активность. Экстракт листьев базилика в дозе 100 и 200 мг/кг улучшал артериальное давление и проявление токсических процессов при кардиоренальной дисфункции, вызванной хлоридом кобальта,

у крыс [26]. Доказано ингибирующее действие экстракта листьев базилика в дозе 100 или 500 мг/кг на ангиотензинпревращающий фермент (табл. 1.3).

Выводы к разделу 1

1. Установлено, что базилик гвоздичный используется в традиционной медицине для лечения ряда заболеваний, таких как кашель, пневмония, лихорадка, воспаление, анемия, диарея, боли, а также грибковые и бактериальные инфекции.

2. Базилик гвоздичный содержит широкий спектр биологически активных соединений, таких как флавоноиды, полифенолы, эфирные масла.

3. Согласно проведенному контент-анализу специализированной литературы установлено, что применение экстракта базилика гвоздичного является целесообразным при патологиях различного генеза.

РАЗДЕЛ 2

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ С ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ИСХОДНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ

2.1 Состав образцов и методика их приготовления

Быстрораспадающиеся таблетки с экстрактом базилика гвоздичного были приготовлены методом прямого прессования. Навески ингредиентов поэтапно смешивали, пропускали через сито (№ 60) и перемешивали с экстрактом в течение 15 мин в лабораторном смесителе. К полученной порошковой смеси добавляли антифрикционные вещества, такие как тальк и стеарат магния, ароматизатор (манит) и подсластитель (аспартам). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Образцы (табл. 2.1) прессовали массой 200 мг на лабораторной таблеточной машине эксцентрикового типа. Для прессования таблеток использовался круглый пуансон диаметром 8,0 мм. При разработке лекарственного средства в качестве зависимых переменных ингредиентов использовались кросповидон, SSG и совместно обрабатываемые смеси дезинтегрантов. Верхний и нижний диапазоны каждого наполнителя были оптимизированы с использованием данных литературы.

Таблица 2.1

Состав образцов таблеток экстракта базилика

№	ЭБ (мг)	КК (мг)	КПВ (мг)	ГКН (мг)	СОСД (мг)	Тальк (мг)	Маннитол (мг)	АСМ (мг)	МКЦ- 112 (мг)	MgS (мг)
1	20	69,92	5,43	15,57	6,58	3	45	10	23	1,5
2	20	71,89	5,43	7,75	12,43	3	45	10	23	1,5
3	20	74,25	7,75	12,40	3,10	3	45	10	23	1,5
4	20	85,56	5,43	0,07	6,58	3	45	10	23	1,5
5	20	78,90	3,10	12,40	3,10	3	45	10	23	1,5

№	ЭБ (мг)	КК (мг)	КПВ (мг)	ГКН (мг)	СОСД (мг)	Тальк (мг)	Маннитол (мг)	АСМ (мг)	МКЦ- 112 (мг)	MgS (мг)
6	20	67,90	7,75	12,40	10,06	3	45	10	23	1,5
7	20	81,24	3,10	3,10	6,58	3	45	10	23	1,5
8	20	77,75	5,43	7,75	6,58	3	45	10	23	1,5
9	20	88,20	3,10	3,10	3,10	3	45	10	23	1,5
10	20	81,66	1,51	7,75	6,58	3	45	10	23	1,5
11	20	76,59	7,75	3,10	6,58	3	45	10	23	1,5
12	20	83,55	7,75	3,10	10,06	3	45	10	23	1,5
13	20	73,83	9,34	7,75	6,58	3	45	10	23	1,5
14	20	83,60	5,43	7,75	0,73	3	45	10	23	1,5
15	20	71,94	3,10	12,4	10,06	3	45	10	23	1,5

Примечания. ЭБ: экстракт базилика, КК: кукурузный крахмал, СПВ: кросповидон, ГКН: гликолат крахмала натрия, СОСД: смесь, МКЦ-112: микрокристаллическая целлюлоза 112, MgS: стеарат магния и АСМ: аспартам

2.2 Описание методик исследования показателей качества исследуемых образцов

Показатели контроля качества полученных таблеток оценивались согласно требованиям ГФУ.

Насыпная плотность до и после утряски измеряли и интерпретировали согласно методике ГФУ.

Угол естественного откоса показывает значение максимально возможного угла между поверхностью горки порошка и горизонтальной плоскостью. Для определения угла естественного откоса использовался простой воронкообразный метод. Для этого через воронку, поднимаемую вертикально, пересыпали точно взвешенную массу смеси. Высота воронки

была отрегулирована таким образом, чтобы кончик воронки едва касался вершины горки порошка. Порошок свободно растекался через воронку на горизонтальную поверхность. После этого определялся диаметр образовавшегося конуса, а затем его радиус (r) и высоту (h) [27]. Угол естественного откоса был рассчитан с использованием уравнения:

$$\text{Угол} = \tan^{-1}(h/r).$$

Измерение проводили три раза и рассчитывали среднее значение. Зависимость между текучестью и углом естественного откоса приведена в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Влияние угла естественного откоса на показатели сыпучести

Угол откоса	Сыпучесть
<25°	Отличная
25–30°	Хорошая
30–40°	Удовлетворительная
>40°	Очень плохая

Характеристики текучести предварительно массы для таблетирования определяли путем расчета индекса уплотнения/индекса Карра и коэффициента Хауснера. Уплотнение — самый простой способ измерения текучести порошков [27]. Это показатель легкости, с которой материалы можно заставить течь, и он определяется индексом Карра (CI).

Таблица 2.3

Влияние индекса Карра на характер сыпучести

Индекс Карра (%)	Сыпучесть
<10	Отличная
11–15	Хорошая

Индекс Карра (%)	Сыпучесть
16–20	Удовлетворительная
21–25	Неудовлетворительная
26–31	Плохая
32–37	Очень плохая
>37	Не сыпется

Также, коэффициент Хауснера характеризует собой показатель текучести порошков, связанный с трением между частицами [28]. Связь между коэффициентом Хауснера и характером сыпучести представлена в табл. 2.4. Для оценки параметров предварительной компрессии все эксперименты проводили 3 раза и рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение.

Таблица 2.4

Влияние коэффициента Хауснера на характер сыпучести

Коэффициент Хауснера	Характер сыпучести
1,00–1,11	Отличная
1,12–1,18	Хорошая
1,19–1,25	Относительно удовлетворительная
1,26–1,34	Удовлетворительная
1,35–1,45	Плохая
1,46–1,59	Очень плохая
>1,600	Не сыпется

Среднюю массу таблеток с экстрактом базилика и отклонение от нее определяли согласно методики ГФУ, отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;
- массой 0,3 и более $\pm 5\%$.

Масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$ [29].

Согласно требованиям Фармакопеи Украины только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Изменение толщины полученных таблеток проводили с помощью штангенциркуля произвольно взятых таблеток каждого образца таблеточной массы. Затем рассчитывали среднюю толщину и стандартное отклонение.

Устойчивость таблеток к транспортировке или разрушению в условиях хранения и обращения с ними перед использованием зависит от их прочности. Прочность каждой серии из 5 таблеток проверяли с помощью теста на раздавливание.

Прочностью обычно называют потерю веса таблеток из-за удаления мелких частиц с поверхности таблеток. Этот показатель обычно отражает характер взаимодействия действующих и вспомогательных веществ. Прочность на истирание определяли с помощью тестера-фриабиллятора согласно методике Фармакопеи Украины.

При исследовании времени смачивания кусок фильтровальной бумаги, сложенный дважды, помещали в чашку Петри (внутренним диаметром 9 см), содержащую 9 мл дистиллированной воды. Таблетку помещали на бумагу и измеряли время полного смачивания таблетки в секундах. Для каждой партии время смачивания определяли трижды. Затем рассчитывали среднее время смачивания и стандартное отклонение.

Определение степени поглощения влаги определяли после определения смачивания путем взвешивания таблеток после исследования [31]. Коэффициент поглощения воды (KB) рассчитывали по уравнению:

$$KB = \frac{M2 - M1}{M1} \times 100$$

где: M1 – масса таблетки до абсорбции, M2 – масса таблетки после абсорбции. Затем рассчитывали средний коэффициент поглощения воды и стандартное отклонение.

Время диспергирования *in vitro* измеряли путем помещения таблетки в чашку Петри, содержащую 10 мл фосфатного буфера с pH 6,8. Отмечали время, необходимое для полного диспергирования. Для каждого образца время диспергирования определяли трижды. Затем рассчитывали среднее время дисперсии и стандартное отклонение [29].

Все эксперименты проводились три раза и результаты были представлены как среднее значение со стандартным отклонением. Статистическую значимость различий по времени смачивания, времени дисперсии, времени дезинтеграции и коэффициенту водопоглощения исследовали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (однофакторный дисперсионный анализ) с апостериорным тестом Тьюки с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым [30].

Выводы к разделу 2

1. Приведен алгоритм получения модельных составов таблеток для исследования. Показан состав образцов с вариацией вспомогательных веществ.
2. Дана характеристика методов исследования, используемых при разработке таблеток, диспергируемых в ротовой полости.

РАЗДЕЛ 3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ОДТ С ЭКСТРАКТОМ БАЗИЛИКА

3.1 Исследование технологических свойств таблеточных масс с экстрактом базилика

Следующим этапом работы было исследование фармакотехнологических свойств образцом таблеточных масс с экстрактом базилика. На основании полученных результатов плотности были рассчитаны индекс Карра и коэффициент Хауснера. В таблице 3.1 приведены результаты фармакотехнологических исследований образцов таблеточных масс с экстрактом базилика.

Таблица 3.1

Результаты фармакотехнологических исследований образцов таблеточных масс с экстрактом базилика

№	Объемная плотность (г/мл ⁻¹)	Плотность утряски (г/мл ⁻¹)	Индекс Карра (%)	Коэффициент Хауснера	Угол естественного откоса (θ)
1	0,530 ± 0,008	0,663 ± 0,014	20,13 ± 0,18	1,25 ± 0,003	33,43 ± 0,25
2	0,496 ± 0,004	0,653 ± 0,005	24,07 ± 0,19	1,31 ± 0,003	36,70 ± 0,28
3	0,487 ± 0,002	0,647 ± 0,001	24,70 ± 0,43	1,32 ± 0,007	35,90 ± 0,20
4	0,491 ± 0,002	0,655 ± 0,005	24,93 ± 0,22	1,33 ± 0,004	33,06 ± 0,77
5	0,494 ± 0,004	0,638 ± 0,006	22,46 ± 0,74	1,29 ± 0,012	31,53 ± 0,32
6	0,483 ± 0,002	0,641 ± 0,008	24,64 ± 0,48	1,33 ± 0,008	34,26 ± 0,90
7	0,481 ± 0,002	0,637 ± 0,005	24,42 ± 0,43	1,32 ± 0,007	31,43 ± 1,05
8	0,442 ± 0,006	0,548 ± 0,002	19,34 ± 1,57	1,24 ± 0,024	33,77 ± 0,63
9	0,443 ± 0,005	0,555 ± 0,003	20,27 ± 1,46	1,25 ± 0,022	32,97 ± 0,44
10	0,46 ± 0,021	0,579 ± 0,002	20,63 ± 1,77	1,26 ± 0,03	33,54 ± 0,59

№	Объемная плотность (г/мл ⁻¹)	Плотность утряски (г/мл ⁻¹)	Индекс Карра (%)	Коэффициент Хауснера	Угол естественного откоса (θ)
11	0,486 ± 0,02	0,590 ± 0,002	18,06 ± 0,41	1,22 ± 0,002	27,9 ± 0,3
12	0,477 ± 0,004	0,596 ± 0,006	19,98 ± 1,80	1,25 ± 0,028	27,73 ± 0,7
13	0,478 ± 0,005	0,647 ± 0,005	26,11 ± 1,58	1,35 ± 0,029	33,96 ± 0,17
14	0,586 ± 0,003	0,613 ± 0,001	20,58 ± 1,14	1,26 ± 0,018	32,71 ± 0,75
15	0,494 ± 0,003	0,654 ± 0,002	24,45 ± 0,80	1,32 ± 0,014	31,83 ± 0,40

Как видно с данных, представленных в таблице 3.1, значения угла естественного откоса разных образцов колебался от 27,73° до 36,7°. Все образцы удовлетворительную сыпучесть порошковой смеси. Значения насыпной плотности и плотности после утряски находились в пределах 0,442–0,586 г/мл и 0,548–0,663 г/мл. Индекс Карра всех образцов находился в границах от 18,06% до 24,93. Коэффициент Хауснера для всех образцов находился в диапазоне от 1,22 до 1,35.

Таким образом, результаты исследования фармакотехнологических показателей образцов показали, что только образец №13 не имел удовлетворительных характеристик. Использование в дальнейших экспериментах этого образцы может создать проблемы, прилипая к поверхности воронки.

3.2 Результаты изучения физико-химических показателей образцов ОДТ

Далее исследовались физико-химические показатели образцов таблеток с экстрактом базилика

Полученные данные (табл. 3.2) показывают, что средняя масса таблетки составляет от 198,07 до 203,79 мг. Показатели всех образцов находились в интервале, рекомендуемом Фармакопеей Украины

Физико-химические показатели таблеток с экстрактом базилика

№	Средняя масса (±мг)	Прочность (%)	Твердость (±кг/см ²)	Толщина (± мм)
1	200,05 ± 1,98	0,443	4,5 ± 0,57	3,04 ± 0,01
2	199,71 ± 1,77	0,398	3,2 ± 0,27	3,01 ± 0,02
3	199,81 ± 2,24	0,209	3,8 ± 0,44	3,02 ± 0,01
4	198,07 ± 2,12	0,877	3,6 ± 0,41	2,99 ± 0,08
5	200,09 ± 2,01	0,318	4,4 ± 0,41	3,36 ± 0,03
6	200,85 ± 2,05	0,617	3,9 ± 0,65	3,15 ± 0,07
7	202,06 ± 2,68	0,274	4,2 ± 0,27	3,04 ± 0,04
8	202,50 ± 1,40	0,443	4,3 ± 0,27	3,16 ± 0,18
9	202,46 ± 4,31	0,295	3,7 ± 0,75	3,25 ± 0,27
10	202,77 ± 2,15	0,219	3,8 ± 0,57	3,27 ± 0,38
11	201,47 ± 2,82	0,362	3,9 ± 0,41	3,15 ± 0,18
12	202,14 ± 2,53	0,361	3,66 ± 0,11	3,15 ± 0,11
13	198,36 ± 2,63	0,310	4,42 ± 0,23	3,15 ± 0,23
14	203,79 ± 2,32	0,368	3,68 ± 0,13	3,34 ± 0,19
15	202,52 ± 2,44	0,466	3,8 ± 0,15	3,15 ± 0,17

Прочность образцов таблеток также находилась в пределах нормы. Максимальная потеря массы составила не более 1% от массы взятых образцов. Установлено, что минимальную прочность (0,877%) имел образец №4, а максимальная была у образца № 10 (0,219%) (табл. 3.2). Полученные данные

позволяю сделать вывод, что все образцы обладают достаточной механической прочностью.

Исследования прочности на раздавливание показали, что образцы № 1 и № 2 имели максимальную и минимальную твердость 4,5 кг/см² и 3,2 кг/см² соответственно. Было обнаружено, что твердость таблеток всех образцов находится в диапазоне от 3,2 до 4,5 кг/см², что соответствует требованиям Фармакопеи Украины. Механическая целостность имеет первостепенное значение при разработке таблеток. Приемлемая прочность на раздавливание ОДТ находится в пределах от 2 кг/см² до 8 кг/см². Прочность таблеток варьируется в зависимости от силы, приложенной во время сжатия таблетки, а также от количества и химической природы используемого связующего агента. Во время приготовления ко всем образцам применялась постоянная сила прессования. Поэтому изменение значений прочности на раздавливание различных образцов ОДТ, наведенных в табл. 3.2, может быть связано с количеством и типом связующих агентов в готовых смесях вспомогательных веществ. По результатам исследования установлено, что повышенное содержание SSG может значительно повысить прочность образцов (№1 и №5). Кросповидон также оказывает прямое влияние на повышение прочности на раздавливание, однако его эффект, умеренный по сравнению с SSG. Следует отметить, что готовая смесь разрыхлителя имеет решающую роль в поддержании прочности таблетки, поскольку при очень низкой концентрации он не влияет на прочность, а когда его количество увеличивается до умеренного, он может повысить данный показатель. Показано, что с увеличением содержания готовых смесей разрыхлителя прочность исследуемых образцов снова уменьшается (№2).

Согласно данным табл. 3.2 толщина всех образцом находилась в пределах от 2,99 до 3,36 мм. Поскольку толщина всех образцов таблеток практически одинакова, можно предположить, что порошковая смесь была однородной из-за однородного размера частиц.

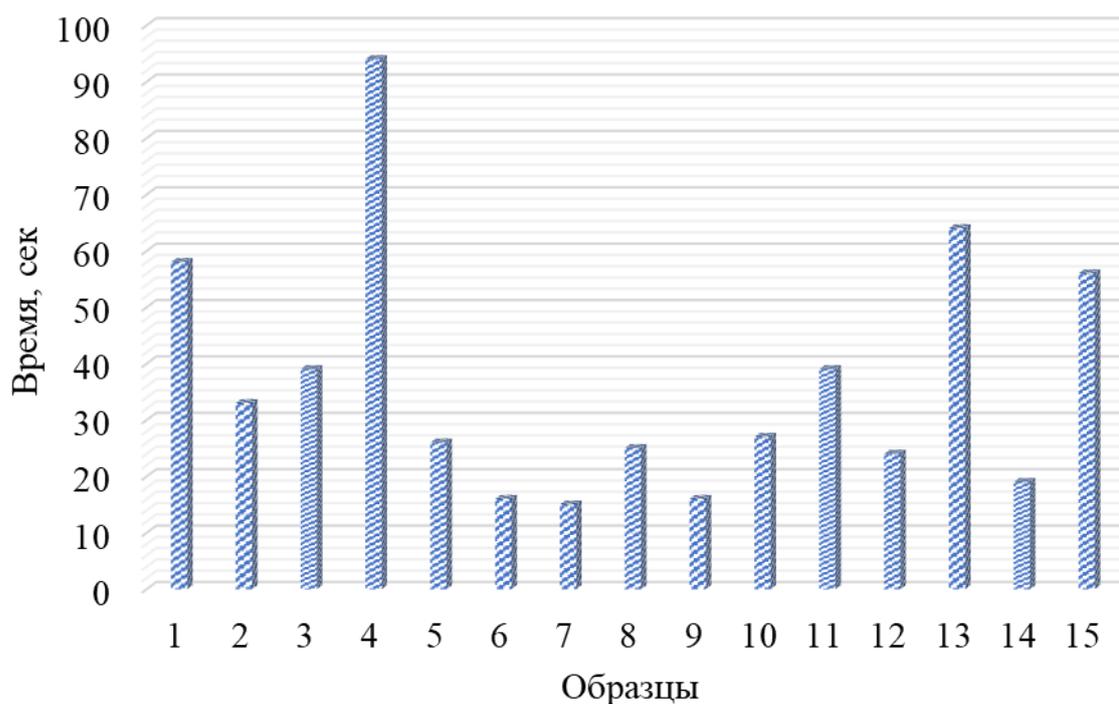


Рисунок 3.1. Время смачивания таблеток с экстрактом базилика в зависимости от состава вспомогательных веществ

Результаты анализа результатов определения времени смачивания для всех партий представлены на рис. 3.1. Все образцы имели удовлетворительный результат анализа времени смачивания (<180 секунд). Среди них было обнаружено, что образцы № 4 и № 9 имеют максимальное и минимальное время смачивания 94,33 с и 14,63 сек соответственно. Время смачивания является очень важным параметром для характеристики дезинтеграции ODT. Смачивание напрямую связано с общей гидрофильностью вспомогательных веществ и внутренней структурой таблеток. Для ODT измерение времени смачивания необходимо, чтобы понять влияние разрыхлителей на набухание в присутствии небольшого количества воды. Образцы для исследования содержали разные количества кросповидона, SSG и готовых смесей разрыхлителей. Установить индивидуальное влияние этих разрыхлителей на время смачивания на этом этапе исследования не удалось. Однако для большинства образцов, содержащих SSG установлено длительное время смачивания. Кроме того, установлено, что время смачивания было больше для

таблеток с более высокой прочностью. Повышенная прочность всегда указывает на степень сжатия таблеток. Данный факт можно объяснить более высокой степенью сжатия этих образцов при таблетировании, что может увеличить скорость проникновения воды и продлить время смачивания.

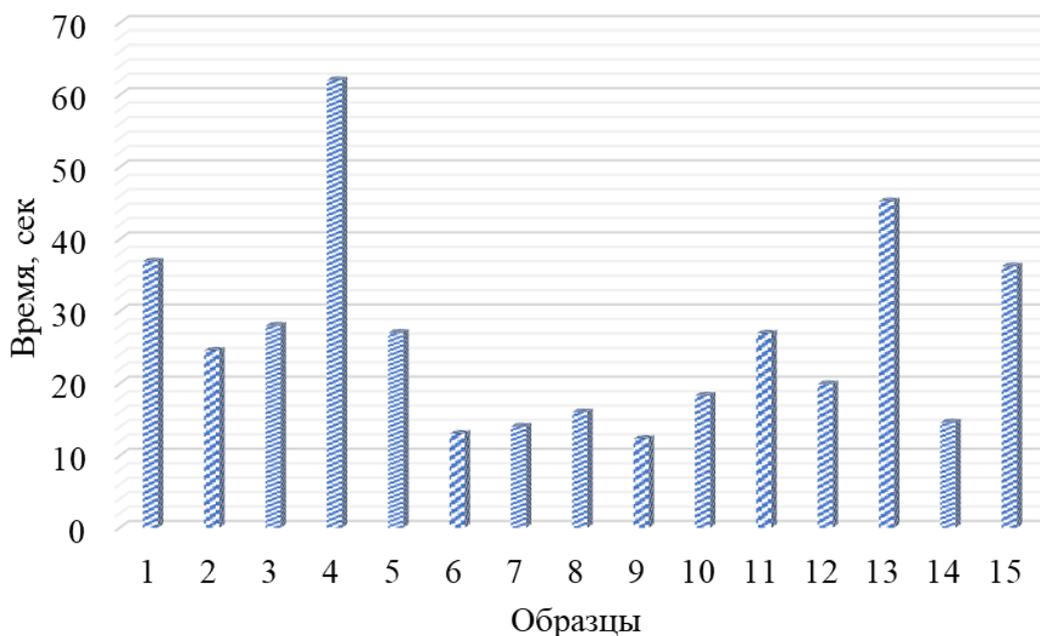


Рисунок 3.2. Время распадаемости таблеток с экстрактом базилика в зависимости от состава вспомогательных веществ

Результаты измерения времени распада для всех образцов представлены на рис. 3.2. Установлено, что № 4 и № 9 имеют максимальное и минимальное время распада 61,33 сек. и 12,66 сек. соответственно. Спонтанный или частичный распад таблеток является показателем низкой биодоступности препарата при приеме пациентами. Согласно предыдущим исследованиям, таблетки, распадающиеся при пероральном приеме, должны полностью распадаться во рту в течение 1 минуты или меньше, в идеале — около 30 секунд или меньше. Таким образом, установлено, что только образец № 4 (время распада - 61,33 сек) выходил за пределы указанного предела времени распада.

Следует отметить, что между временем смачивания и временем дезинтеграции среди всех образцов была обнаружена прямая корреляция. Таким образом, установлено, что время дезинтеграции увеличивается с увеличением времени смачивания и наоборот. Влияние водорастворимых наполнителей и разрыхлителей всегда является определяющим фактором времени распада любой таблетки. Кросповидон увеличивает поглощение воды таблетками за счет процесса набухания и впитывания воды, поглощая воду таблеткой за счет капиллярного действия, связанного с ее пористой морфологией, что приводит к разрыву межчастичных связей и вызывает быструю дезинтеграцию. Известно, что SSG и кросповидон обладали быстрой капиллярной активностью и значительной способностью к гидратации с незначительным сродством к гелеобразованию. Поглощение воды этими разрыхлителями зависит от их различных химических свойств, таких как степень гидроксирования, сшивания и карбоксиметилирования. Процесс сшивки повышает их растворимость в воде и уменьшает вязкость прилегающей водой среды, тем самым обеспечивая большее высвобождение лекарственного средства. Кроме того, наличие гидроксильной группы в этих разрыхлителях приводит к образованию прочной сети водородных связей, которая уменьшает проникновение воды в полимеры. Однако, когда эти группы частично заменяются карбоксиметильными или гидрофобными группами аналогичного типа, образование водородной связи нарушается, что позволяет воде проникать в полимеры. Кроме того, некоторые из этих разрыхлителей также содержат примеси солей, такие как цитрат натрия и/или хлорид натрия, которые обеспечивают быстрое проникновение воды в полимер, тем самым облегчая растворение. Более того, включение двух мощных разрыхлителей с готовыми смесями разрыхлителей в образцы может быть основной причиной удовлетворительной распада.

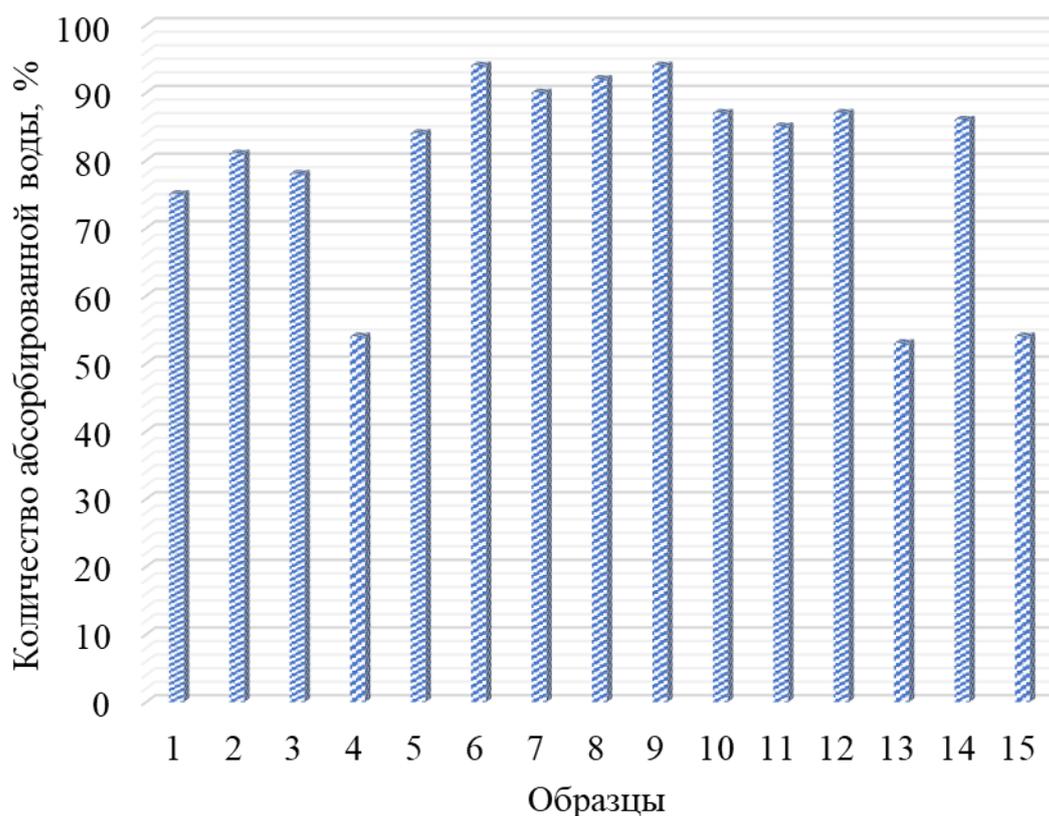


Рисунок 3.3. Коэффициенты поглощения воды в зависимости от состава вспомогательных веществ

Результаты изучения поглощения воды экспериментальными образцами позволяют сделать вывод, что коэффициент поглощения находился в диапазоне от 52,88% до 93,50%. Для всех образцов коэффициент поглощения находился в обратной зависимости от времени смачивания и времени дезинтеграции. Имеется в виду, что поглощение было выше у образцов, имеющих меньшее значение времени смачивания и времени распада, и наоборот. Коэффициент поглощения также является важным параметром для понимания способности разрыхлителей набухать даже в небольшом количестве воды, что впоследствии приводит к растворению препарата.

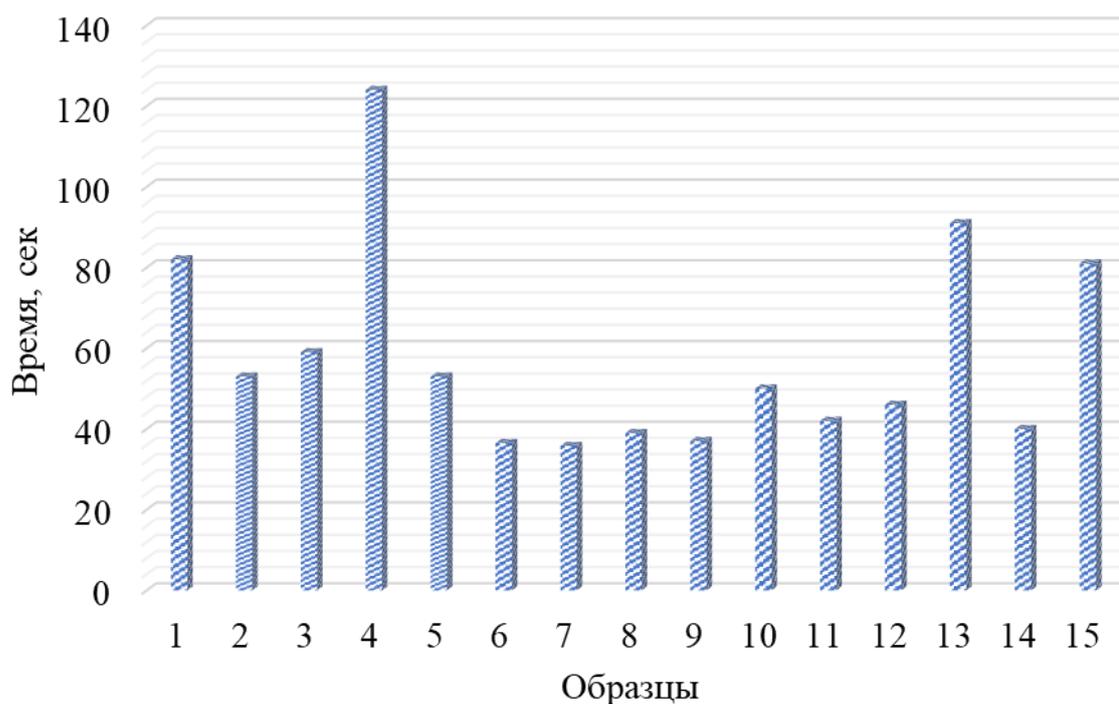


Рисунок 3.4. Время диспергирования образцов таблеток в зависимости от состава вспомогательных веществ

Анализ полученных результатов, представленных на рис. 3.4 позволяют сделать вывод, что время диспергирования исследуемых образцов находится в диапазоне от 36,17 сек. до 124,17 сек. Для всех образцов время диспергирования находится в пропорциональной зависимости от времени смачивания и времени дезинтеграции. Таким образом, что время диспергирования было выше для образцов, имеющих более высокие значения времени смачивания и распада, и наоборот.

Таким образом, анализ исследуемых образцов показал, что в общей сложности 13 образцов, за исключением № 4 и № 13, соответствовали всем критериям, установленным Фармакопеей Украины. Среди них образец № 8 имеет преимущества, поскольку он имеет удовлетворительные результаты по различным параметрам, таким как твердость (4,3 кг/см²), прочность на стирание (0,44 %), время смачивания (25,1 с), время распада (16,0 с), время диспергирования (38,6 с) и коэффициент поглощения воды (91,92%).

Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности введения в состав орально диспергируемых таблеток смесей дезинтегрантов, что, в свою очередь обеспечит необходимые показатели качества, разрабатываемых таблеток.

Выводы к разделу 3

1. Изучены фармакотехнологические характеристики таблеточных смесей с экстрактом базилика для получения орально диспергируемых таблеток. Установлено, что все образцы, кроме №13, имели удовлетворительные значения технологических показателей для получения таблеток методом прямого прессования.

2. Изучены физико-химические показатели образцов таблеток, диспергируемых в ротовой полости. Установлено, средняя масса таблеток и толщина таблеток находится в интервале, рекомендуемом ДФУ. Показатели прочности на стирание не превышали 1 %, на раздавливание находились в диапазоне от 3,2 до 4,5 кг/см². Время смачивания всех образцов не превышало 180 сек.

3. Изучено влияние на время распада таблеток. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что кросповидон также оказывает прямое влияние на повышение прочности на раздавливание, однако его эффект, умеренный по сравнению с гликолятом натрия. Следует отметить, что готовая смесь разрыхлителя имеет решающую роль в поддержании прочности таблетки, поскольку при очень низкой концентрации он не влияет на прочность, а когда его количество увеличивается до умеренного, он может повысить данный показатель. Показано, что с увеличением содержания готовых смесей разрыхлителя прочность исследуемых образцов снова уменьшается. Обнаружено, что между временем смачивания и временем дезинтеграции была обнаружена прямая корреляция.

4. Показано целесообразность добавления в составы смесей дезинтегрантов для достижения минимального времени распада таблеток.

5. Установлено, что все образцы, за исключением № 4 и № 13, соответствовали всем критериям, установленным Фармакопеей Украины. Образец № 8 имеет удовлетворительные результаты по различным параметрам, таким как прочность (4,3 кг/см²), прочность на стирание (0,44 %),

время смачивания (25,1 с), время распада (16,0 с), время диспергирования (38,6 с) и коэффициент поглощения воды (91,92%).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что базилик гвоздичный используется в традиционной медицине для лечения ряда заболеваний, таких как бронхит, пневмония, лихорадка, воспаление, анемия, диарея, боли, а также грибковые и бактериальные инфекции.

2. Показано, что базилик гвоздичный содержит широкий спектр биологически активных соединений, таких как флавоноиды, полифенолы, эфирные масла. Согласно проведенному контент-анализу специализированной литературы установлено, что применение экстракта базилика гвоздичного является целесообразным при патологиях различного генеза.

3. Приведен алгоритм получения модельных составов таблеток для исследования. Показан состав образцов с вариацией вспомогательных веществ. Дана характеристика методов исследования, используемых при разработке таблеток, диспергируемых в ротовой полости.

4. Установлено, что все образцы, кроме №13, имели удовлетворительные значения технологических показателей для получения таблеток методом прямого прессования.

5. Изучены физико-химические показатели образцов таблеток, диспергируемых в ротовой полости. Установлено, средняя масса таблеток и толщина таблеток находится в интервале, рекомендуемом ДФУ. Показатели прочности на стирание не превышали 1 %, на раздавливание находились в диапазоне от 3,2 до 4,5 кг/см². Время смачивания всех образцов не превышало 180 сек.

3. Изучено влияние на время распада таблеток. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что кросповидон также оказывает прямое влияние на повышение прочности на раздавливание, однако его эффект, умеренный по сравнению с гликолятом натрия. Установлено, что готовая смесь разрыхлителя оказывает решающее влияние в поддержании прочности таблетки, поскольку при очень низкой концентрации не влияет на прочность,

а когда количество разрыхлителя увеличивается до умеренного, он может повысить данный показатель. Показано, что с увеличением содержания готовых смесей разрыхлителя прочность исследуемых образцов снова уменьшается. Обнаружено, что между временем смачивания и временем дезинтеграции была обнаружена прямая корреляция.

4. Показано целесообразность добавления в составы смесей дезинтегрантов для достижения минимального времени распада таблеток.

5. Установлено, что все образцы, за исключением № 4 и № 13, соответствовали всем критериям, установленным Фармакопеей Украины. Образец № 8 имеет удовлетворительные результаты по различным параметрам, таким как прочность ($4,3 \text{ кг/см}^2$), прочность на стирание (0,44 %), время смачивания (25,1 с), время распада (16,0 с), время диспергирования (38,6 с) и коэффициент поглощения воды (91,92%).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Abbaszadeh H., Ebrahimi S.A., Akhavan M.M. Antiangiogenic activity of xanthomicrol and calycopterin, two polymethoxylated hydroxyflavones in both in vitro and ex vivo models. *Phytother Res.* 2014. Vol. 28. P.1661–1670.
2. Therapeutic uses of epicatechin in diabetes and cancer / L.A. Abdulkhaleq et al. *Vet. World.* 2017. Vol.10. P.869–872.
3. Antibacterial and modifying-antibiotic activities of the essential oils of *Ocimum gratissimum* L. and *Plectranthus amboinicus* L./ J.J.S. Aguiar et al. *Eur. J. Integr. Med.* 2015. Vol.7. P.151–156.
4. Flavonoid-rich fraction of *Ocimum gratissimum* attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior, inflammatory and oxidative stress in Mice / A.M. Ajayi et al. *Drug Res.* 2019. Vol. 69. P.151–158.
5. *Ocimum gratissimum* L. leaf flavonoid-rich fraction suppress LPS-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages and peritonitis in mice / A.M. Ajayi et.al. *J. Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 204. P.169–178
6. *Ocimum gratissimum* Linn. Leaf extract inhibits free radical generation and suppressed inflammation in carrageenan-induced inflammation models in rats / A.M. Ajayi et al. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 28. P.531–541.
7. Toxicity and protective effect of phenolic-enriched ethylacetate fraction of *Ocimum gratissimum* (linn.) leaf against acute inflammation and oxidative stress in rats / A.M. Ajayi et al. *Drug Dev. Res.* 2017. Vol. 78. P.135–145.
8. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratissimum* and gallic acid in Wistar rats / A.S. Akinrinde et al. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016. Vol. 36. P.27–37.
9. Polyphenol-rich extract of *Ocimum gratissimum* leaves ameliorates colitis via attenuating colonic mucosa injury and regulating pro-inflammatory cytokines production and oxidative stress / Q.K. Alabi et al. *Biomed. Pharmacother.* 2018;. Vol. 103. P. 812–822.

10. Antora R.A., Salleh R.M. Antihyperglycemic effect of *Ocimum* plants: a short review. *Asian Pacific J. Trop. Biomed.* 2017. Vol. 7. P.755–759.
11. Evaluation of linalool, a natural antimicrobial and insecticidal essential oil from basil: effects on poultry / R.C. Beier et al. *Poultry Sci.* 2014. Vol. 93. P.267–272.
12. Antitumour activity of the microencapsulation of *annona vepretorum* essential oil / L.M. Bomfim et al. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016. Vol. 118. P.208–213.
13. Insecticidal activities of Cinnamic acid esters isolated from *Ocimum gratissimum* l. and *Vitellaria paradoxa* gaertn leaves against *Tribolium castaneum* hebst (Coleoptera: Tenebrionidae) / T. Buxton et al. *Pest Manag. Sci.* 2020. Vol. 76. P.257–267.
14. Protective effects of *Ocimum gratissimum* aqueous extracts on HaCaT cells against UVC-induced inhibition of cell viability and migration / S.H. Chang et al. *Int. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 9. P. 2086–2092.
15. Attenuation of oxidative stress-induced cell apoptosis in schwann rsc96 cells by *Ocimum gratissimum* aqueous extract / P.Y. Chao et al. *Int. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 14. P. 764–771.
16. Characterization of essential oil from *Ocimum gratissimum* leaves: antibacterial and mode of action against selected gastroenteritis pathogens / N. Chimnoi et al. *Microb. Pathog.* 2018. Vol.118. P.290–300.
17. *Ocimum gratissimum* is effective in prevention against liver fibrosis in vivo and in vitro / Y.W. Chiu et al. *Am. J. Chin. Med.* 2014. Vol. 42. P. 833–852.
18. Ameliorative effect of aqueous leaf extract of *Solanum aethiopicum* on phenylhydrazine-induced anaemia and toxicity in rats / C.N. Ekweogu et al. *Toxicol. Res.* 2019. Vol. 36. P.227–238.
19. Aqueous *Ocimum gratissimum* extract induces cell apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells / C.C. Huang et al. *Int. J. Med. Sci.* 2020. Vol.17. P.338–346.

20. Inhibitory effect of leaves extracts of *Ocimum basilicum* and *Ocimum gratissimum* on two key enzymes involved in obesity and hypertension in vitro / E.A. Irondi et al. *J. Intercult. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 5. P.396–402.
21. A new perspective of multiple roller compaction of microcrystalline cellulose for overcoming re-compression drawbacks in tableting processing / D.A. Fara et al. *Appl. Sci.* 2020. Vol. 10. P. 101-123.
22. Granulation techniques & its updated modules / E. Jannat et al. *Pharm. Innov. J.* 2016. Vol. 5. P.134–141.
23. Phenomenological study of the synthesis of pure anhydrous β -lactose in alcoholic solution / E.E. Lara-Mota et al. *Food Chem.* 2021. Vol. 304. P. 856-872.
24. Preparation and Characterization of High Purity Anhydrous β -Lactose from α -Lactose Monohydrate at Mild Temperature / A.L. López-Pablos et al. *Int. J. Polym. Sci.* 2018. Vol. 56. P. 523-541.
25. Mosig J., Kleinebudde P. Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation. *J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 104. P.1108–1118.
26. Nordström J., Alderborn G. The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate. *J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 104. P.2029–2039.
27. Pérez Gago A., Kleinebudde P. MCC–mannitol mixtures after roll compaction/dry granulation: percolation thresholds for ribbon microhardness and granule size distribution. *Pharm. Dev. Technol.* 2017. Vol. 22. P.764–774.
28. Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties / L. Perez-Gandarillas et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016. Vol.106. P.38–49.
29. Microcrystalline cellulose, lactose and lignin blends: Process mapping of dry granulation via roll compaction / M. Pishnamazi et al. *Powder Technol.* 2019. Vol. 341. P.38–50.
30. Effect of Bulk Density on Tensile Strength of Tablets prepared by using Hiceltmmcc (Microcrystalline Cellulose) and Hiceltmsmcc (Silicified

Microcrystalline Cellulose) / J. Shah et al. *World J. Pharm. Res.* 2017. Vol. 9. P.841–852.

31. The relevance of granule fragmentation on reduced tableability of granules from ductile or brittle materials produced by roll compaction/dry granulation / A.L. Skelbæk-Pedersen et al. *Int. J. Pharm.* 2021. Vol. 10. P. 592-210.

ПРИЛОЖЕНИЯ