

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ТВЕРДИХ ЦУКЕРКОВИХ ЛЬОДЯНИКІВ ДЛЯ СПРИЯННЯ ВІДМОВИ ВІД ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Маслій Ю.С., Адлер Б.А., Рубан О.А.

Кафедра заводської технології ліків  
Національного фармацевтичного університету

**Вступ.** Тютюнопаління належить до числа найважливіших медико-соціальних проблем сучасного суспільства, яка становить серйозну небезпеку для здоров'я населення, сприяючи розвитку цілої низки хронічних захворювань і являючись причиною передчасної смерті та інвалідності [1, 2]. За статистичними даними Україна належить до країн Європи з високим рівнем поширення цієї шкідливої звички – 24,2% є щоденними курцями, з них 42,2% чоловіків і 9,4% жінок. Ця шкідлива звичка в останні роки особливо широко розповсюджена і серед молоді [3-5]. Тому скорочення поширеності цієї шкідливої звички серед населення та сприяння її відмові є одним з пріоритетних завдань лікарів та фармацевтів.

Зазвичай лікування тютюнової залежності – досить тривалий та складний процес, який пов'язаний з труднощами подолання синдрому відміни нікотину, що проявляється у вигляді як психологічних, так і фізичних розладів. Використання медикаментозних засобів – ключовий момент багатокomпонентної допомоги пацієнтам під час лікування тютюнозалежності, який дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів. Для цього використовують нікотинвмісні та безнікотинові препарати у різних лікарських формах [7-9]. Завдяки приємному смаку, легкості та зручності прийому, швидкому початку дії вже у ротовій порожнині, а отже підвищеній біодоступності, а також зменшенню подразнення шлунку та уникненню метаболізму першого проходження, льодяники є раціональною лікарською формою для вирішення цієї проблеми [10-12].

Тому, **метою** нашої роботи є розробка складу твердих цукеркових льодяників (ТЦЛ) для сприяння відмові від тютюнопаління.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження – ТЦЛ, які одержували методом виливання у форми.

У роботі використовували наступні фармакопейні випробування [13]:

- **органолептичні:**
  - зовнішній вигляд: продивлялися 20 льодяників та робили висновок щодо їх однорідності, якості поверхні, кольору і запаху;
  - оцінка смаку: проводили за методикою А. І. Тенцової шляхом залучання добровольців; для цього використовували числову (бальну) градацію від 1 до 5, де: 5 – дуже приємний, а 1, навпаки, – дуже поганий смак [14]. З отриманих даних виводили індекс основного смаку, як середньоарифметичне від усіх показників;
- **фізико-хімічні:**
  - розмір: товщину і діаметр льодяників визначали за допомогою штангенциркуля; було досліджено 3

льодяники кожного зразку та розраховано середні значення;

- **вміст вологи:** зразок ТЦЛ подрібнювали у ступці, зважували наважку масою 1,0 г і визначали вміст вологи за допомогою приладу МА 150 фірми «Sartorius» (Німеччина);

- **визначення рН:** кислотність або лужність ТЦЛ визначали потенціометричним методом за допомогою лабораторного рН-метра (рН-150МИ, Росія). Для цього готували розчин шляхом розчинення 1,0 г льодяника у 100 мл дистильованої води та реєстрували його рН [15];

- **технологічні:**

- **однорідність маси:** проводили шляхом зважування 20 льодяників, обчислення середньої маси та порівняння ваги окремих льодяників із визначеним середнім значенням;

- **стійкість до роздавлювання:** міцність льодяників визначали за допомогою тестера твердості Monsanto, де відмічали силу, необхідну для роздавлювання льодяників;

- **стираність:** визначали за допомогою фріабілятору; зважені льодяники (10 шт.) поміщали у барабан, який обертався протягом 4 хв при 25 об/хв. Потім ТЦЛ звільняли від пилу та зважували; розраховували відсоток стираності, який порівнювали із вимогами ДФУ;

- **час розпадання (розчинення):** час, необхідний для повного розчинення ТЦЛ, визначався за допомогою апарату із сітчастим дном, де в кожному трубку поміщали льодяник, і контролювали час, необхідний для повного його розпадання (розчинення), використовуючи як середовище буферний розчин з рН 6,2 та температурою 37 °С; за час розпадання приймали інтервал, необхідний для повного зникнення льодяника або його частинок з сітки приладу;

- **час формування:** контролювали час у хвиликах від моменту виливання маси у форми до її повного застигання (перетворення у тверду форму) [16];

- **математичні (статистична обробка результатів):** статистичний аналіз проводили за допомогою t-критерію Стьюдента; за рівень значимості приймали  $p < 0,05$ ; розрахунки здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

**Результати та обговорення.** Курці, що намагаються кинути палити, часто відчувають неприємні симптоми абстиненції, основними з яких є підвищена дратівливість, головні болі, занепокоєння, безсоння, труднощі з концентрацією уваги тощо [1, 3, 17].

Цьому може зарадити фітотерапія, оскільки лікарські рослини здатні очищати організм від тютюнових токсинів, зменшувати тягу та симптоми відміни нікотину, такі як емоційні хвилювання та дратівливість, а також допомагати відновлювати тканини, пошкоджені тютюнопалінням [6, 18].

Як АФІ нами були обрані сухі екстракти зеленого чаю та чорниці, які багаті на різні вітаміни, біоактивні речовини і мікроелементи [19]. Їх концентрація, яка склала для кожного АФІ по 0,1 г на

І льодяник, обиралась на підставі літературних даних [20]. Відомо, що тютюнопаління спричиняє численні несприятливі біохімічні зміни в плазмі та крові, що призводять до погіршення стану здоров'я. Результатами досліджень встановлено, що фітосполуки, присутні у зеленому чаї, здатні поглинати вільні радикали і, отже, забезпечувати захист від біохімічних змін, спричинених палінням [21]. Катехіни зеленого чаю регулюють діяльність серця та судин [22, 23], знижують рівень холестерину у крові, виводять шлаки з організму, підвищують працездатність та настрої. L-теанін та сапоніни, наявні у цій рослині, надають заспокійливу та антистресову дію. Крім того, екстракт зеленого чаю, завдяки присутності кофеїну, має тонізуючу дію, позитивно впливає на систему травлення, зменшуючи апетит. Ця рослина – джерело антиоксидантів, які захищають клітини організму від руйнування на усіх рівнях, у результаті чого нормалізується обмін речовин, зменшуються патологічні процеси в органах та поліпшується їхнє кровопостачання [23-25]. Все це позитивно позначиться на психологічному і фізичному стані курців під час сприяння відмові від паління.

Також відомо, що тютюнопаління викликає окиснювальний стрес, гіпертонію та дисфункцію ендотелію. Продукти, багаті на поліфеноли, до яких відноситься і чорниця, здатні запобігти цим станам [26]. Чорниця містить величезну кількість різних вітамінів, особливо вітаміну С, який знижений у курців через руйнування іонами металу, присутніми у сигаретному димі. Його поповнення забезпечить підвищення імунітету та захисних сил організму курців під час відмови від паління. За рахунок вмісту ніотинової кислоти екстракт чорниці допоможе нейтралізувати ефект відміни та ніотиновий голод. Лютеїн, гліцин та цинк, наявні у складі, здатні стабілізувати нервову систему: знімають напругу і дратівливість, знижують рівень стресу, покращують загальний емоційний і фізичний стан здоров'я [27]. Це, своєю чергою, сприятиме позбавленню від психологічної залежності та зменшенню ймовірності зривів у курців під час цього важкого періоду.

Отже, враховуючи характеристики, властиві зеленому чаю та чорниці, екстракти цих рослин у складі ТЦЛ можуть допомогти зменшити потяг до нікотину та сприяти його відмові.

Багато років основним інгредієнтом льодяників є сахароза [28, 29], однак, концентровані розчини цієї речовини утворюють кристали (кристалізуються) або зерна (зернисту структуру) при охолодженні, що може призвести до погіршення зовнішнього виду та якості ТЦЛ. Тому для контролю кристалізації / зернистості сахарози у виробництві ТЦЛ використовують як формоутворюючі речовини інвертний та кукурудзяний сиропи, які також мають властивість збагачувати смак продукції. Але у той же час наявність цих сиропів у складі льодяників додають гігроскопічності ТЦЛ [15]. Крім того, на сьогоднішній день проблемою для споживачів ТЦЛ на основі сахарози є каріогенність. Більшість цукрів

(включаючи сахарозу, мальтозу, фруктозу та декстрозу) є каріогенними – ферментуються у ротовій порожнині та можуть призвести до карієсу зубів [30]. Ці цукри також впливають на рівень глюкози у крові і мають обмежене вживання діабетиками [31].

Тому для нашого дослідження був обраний замінник цукру – ізомальт під торговою назвою galenIQ™ 900 (Beneo-Palatinat GmbH, Німеччина), який рекомендований саме для виробництва льодяників [32, 33]. Ізомальт утворює аморфне скло, яке надзвичайно стійке до руйнування під дією тепла, вологості або кислот, тому це найчастіший замінник цукру у виробництві ТЦЛ. GalenIQ™ 900 забезпечує широкий спектр переваг, таких як низька гігроскопічність, що сприяє тривалому терміну придатності. Він має нижчу розчинність, ніж у сахарози, і тому ТЦЛ розчиняються повільніше у роті порівняно з еквівалентами сахарози / кукурудзяного сиропу та забезпечують більш тривале, але безперервне вивільнення АФІ. Крім того, ця допоміжна речовина солодкого смаку залишається інертною у присутності інших компонентів, таких як АФІ та ароматизатори [16, 32]. Ізомальт також виступає зв'язувальним агентом, який забезпечує кращий контакт між окремими частинками у композиції на етапі замішування у процесі приготування льодяника, та пом'якшувачем, що також сприятиме одержанню однорідної маси на стадії змішування і формування цієї ЛФ [32, 33]. Забезпечуючи лише половину калорій у порівнянні з сахарозою, galenIQ™ 900 є більш прийнятним для споживачів завдяки майже повній відсутності впливу на рівень цукру або інсуліну в крові через низький глікемічний індекс та некарієсогенність до твердих тканин зубів – він не сприяє утворенню карієсу та бляшок зубного нальоту і навіть може пригнічувати їх утворення [32, 33]. Крім того, при дослідженні коригуючих властивостей galenIQ™ у порівнянні з сахарозою, мальтитолом і манітолом продемонстрував значно кращий ефект пригнічення гіркоти [32], що у нашому випадку є важливим фактором при наявності екстракту зеленого чаю, який характеризується гіркуватим присмаком.

З метою одержання ТЦЛ із використанням galenIQ™ 900 як основи замість сахарози нами були приготовані 2 зразки ТЦЛ з використанням лише ізомальту (зразок №1) та комбінації ізомальту з кукурудзяним сиропом (зразок №2):

Зразок №1	Зразок №2
Сухий екстракт зеленого чаю – 100 мг	Сухий екстракт зеленого чаю – 100 мг
Сухий екстракт чорниці – 100 мг	Сухий екстракт чорниці – 100 мг
85 % розчин ізомальту – 3500 мг	70 % розчин ізомальту – 2400 мг
Ароматизатор – 0,5 мл	Кукурудзяний сироп – 1100 мг
Вода очищена – q.s	Ароматизатор – 0,5 мл
	Вода очищена – q.s

Льодяники готували методом виливання шляхом нагрівання та застигання. Для цього готували 2

окремих розчини:

1) ізомальт та кукурудзяний сироп (або лише ізомальт) розчиняли у воді очищеній при нагріванні; 2) у воді очищеній розчиняли сухі екстракти зеленого чаю та чорниці, після чого розчин фільтрували та до нього додавали ароматизатор. Після змішування розчинів 1) та 2) одержану масу виливали у форму та охолоджували.

**Таблиця 1. В'язкість зразків**

Зразок	В'язкість ( $\eta$ , Па·с)
№1	$10,60 \pm 0,01$
№2	$15,69 \pm 0,02$

Примітка.  $n = 3$ ,  $p < 0,05$ .

Згідно з отриманими результатами (табл. 1), в'язкість зразка №2 характеризується порівняно високим значенням показника, що може негативно позначитись на однорідності її дозування та,

**Таблиця 2. Характеристики ТЦЛ**

Показники	Зразок №1	Зразок №2
Діаметр, см	$1,10 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,01$
Товщина, см	$0,45 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02$
Однорідність маси, г	$2,90 \pm 0,15$	$2,93 \pm 0,66$

Примітка.  $n = 3$ ,  $p < 0,05$ .

Згідно з одержаними результатами (табл. 2), усі досліджувані льодяники мали сферичну форму із незначними варіаціями у діаметрі (близько 1,1 см) та товщині ( $\approx 0,45$  см). Встановлено, що відхилення від середньої маси обох зразків ТЦЛ знаходились у межах фармакопейного діапазону [4], але більші варіації за масою показав зразок №2, що можна пов'язати з гігроскопічністю кукурудзяного сиропу,

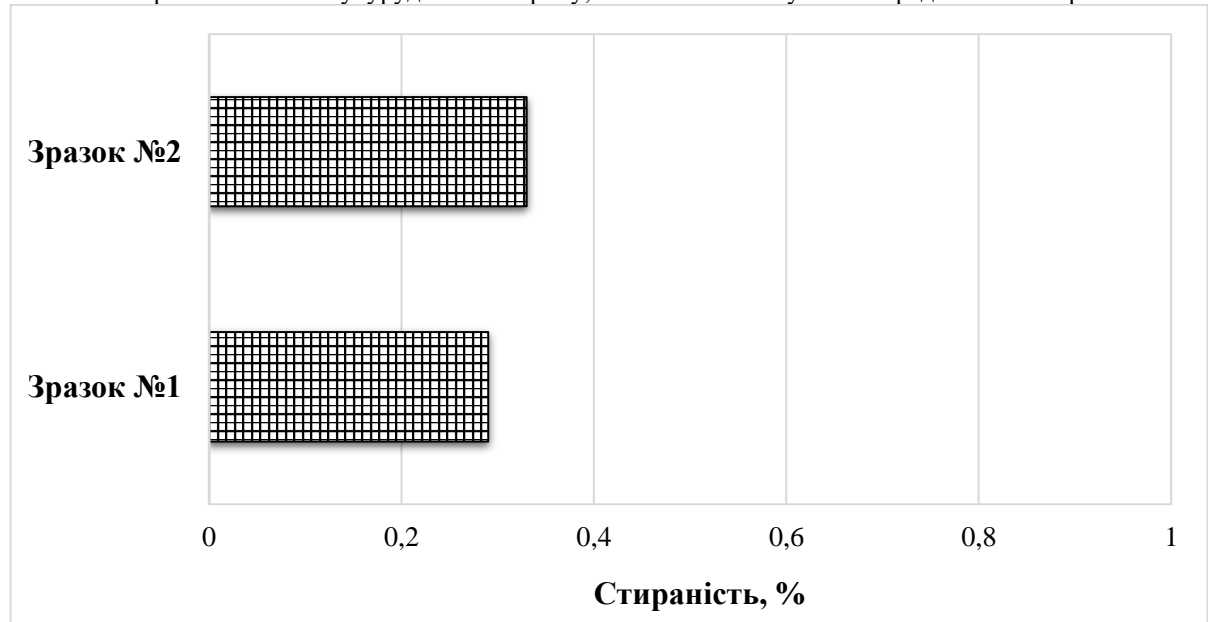
Підготовлені рецептури піддавали випробовуванням за стандартними фармакопейними методиками [13]. Першим етапом наших досліджень було визначення ефективної в'язкості утворених мас перед виливанням, яку контролювали при  $D_r = 27,0 \text{ c}^{-1}$  та температурі  $40^\circ\text{C}$  за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2». Результати представлені у табл. 1.

відповідно, на якості готової продукції.

Сформовані зразки ТЦЛ оцінювали за зовнішнім виглядом, розміром та однорідністю маси (табл. 2).

присутнього у його складі. Крім того, зразок №2 на відміну від зразка №1 був липким на дотик, що негативно позначиться на споживчих властивостях готової продукції.

Зразки ТЦЛ також перевірялись на міцність згідно вимог ДФУ: визначення стираності зразків ТЦЛ проводили за допомогою фріабілятора, а їх стійкості до роздавлювання – за допомогою тестера твердості Monsanto. Результати представлені на рис. 1 та 2.



**Рис. 1. Результати стираності зразків ТЦЛ**

Згідно з даними, наведеними на рис. 1, зразки льодяників характеризувались близькими

значеннями стираності ( $\approx 0,3\%$ ), які відповідали критеріям прийнятності згідно з вимогами ДФУ – не більше  $1\%$  [13].

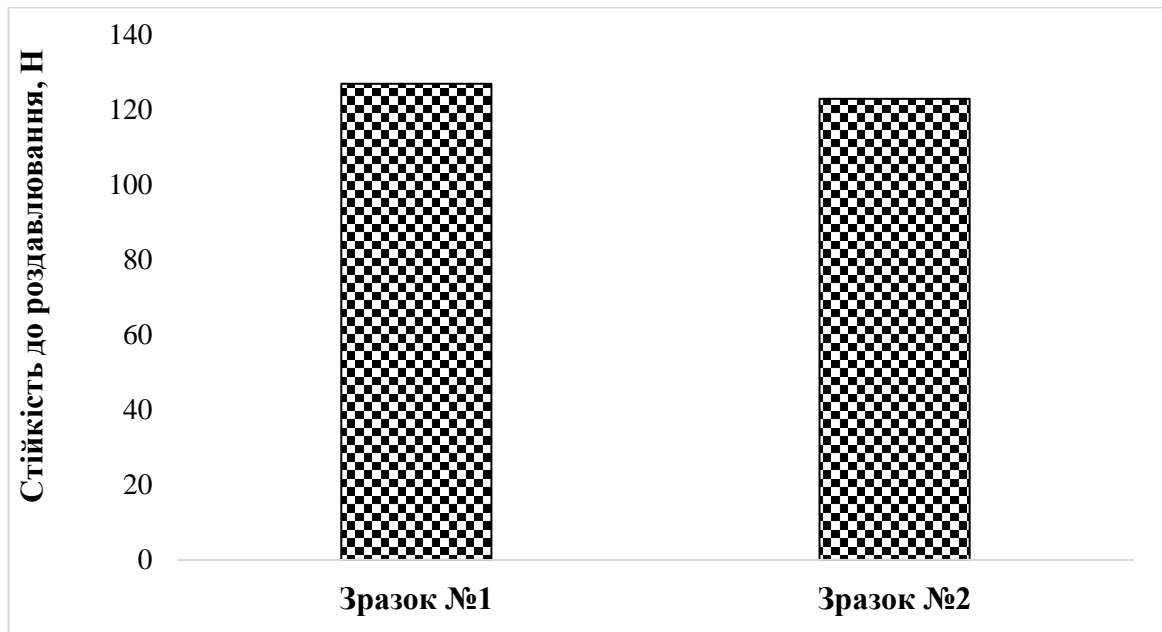


Рис. 2. Результати стійкості ТЦЛ до роздавлювання

Як показали результати з визначення стійкості ТЦЛ до роздавлювання (рис. 2), зразки №1 та №2 також не мали значної різниці за цим показником, який

знаходиться у діапазоні 123-127 Н.

У табл. 3 представлені результати з визначення вмісту вологи, рН, часу розчинення та формування зразків ТЦЛ.

Таблиця 3. Фізико-хімічні властивості ТЦЛ

Показники	Зразок №1	Зразок №2
Вміст вологи, %	0,76 ± 0,21	0,80 ± 0,19
рН	6,20 ± 0,07	6,05 ± 0,02
Час розчинення, хв	17 ± 0,14	18 ± 0,21
Час формування, хв	7 ± 1	10 ± 1

Примітка. n = 3, p < 0,05.

За літературними даними, оптимальний діапазон вологовмісту у твердих цукеркових льодяниках повинен становити 0,5-1,5 % [10, 28, 29]. За одержаними результатами (табл. 3) встановлено, що відсотковий вміст вологи у всіх приготовлених льодяниках не перевищує 1,0 %. рН зразків знаходиться у межах, прийнятних для засобів, що застосовуються у ротовій порожнині. За розчиненням зразки мали близькі значення, але формування зразка №1 за часом відбувалось швидше, ніж у зразка №2, що знову пов'язано з їх різним складом допоміжних речовин.

Отже, з точки зору економічності та технологічності більш доцільним і раціональним є зразок №1, оскільки має:

- меншу кількість використовуваних речовин;

Таблиця 4. Смакові характеристики зразків ТЦЛ

Вид ароматизатору	Оцінка основного смаку
Лимон	3,80±0,35
Апельсин	4,70±0,24
Грейпфрут	4,00±0,11

Примітка. n = 3, p < 0,05.

Результати, представлені у табл. 4, свідчать, що найнижчі числові показники основного смаку притаманні для зразків з ароматизатором «Лимон», а найвищі – для льодяників із смаком «Апельсин».

Згідно з літературними даними, якщо

- нижчу в'язкість і температуру нагрівання розчину для видалення залишкової вологи;
- більш швидке застигання з утворенням не липкого льодяника порівняно із зразком №2.

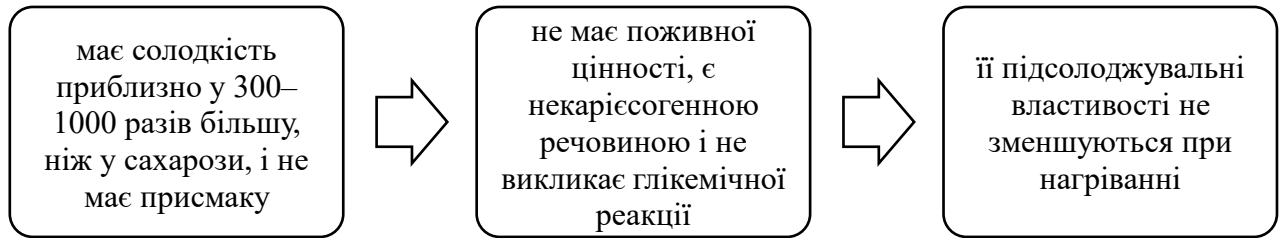
Тому як остаточну формоутворюючу речовину для ТЦЛ було обрано galenIQ™ 900.

Подальші наші дослідження базувались на вивченні смакових характеристик льодяників на основі galenIQ™ 900.

Враховуючи кислуватий смак екстракту чорниці та гіркуватий смак екстракту зеленого чаю, до складу ТЦЛ були введені водорозчинні ароматизатори цитрусових смаків – «Апельсин», «Лимон» та «Грейпфрут». Органолептичну оцінку смаку проводили за бальною методикою А. І. Тенцової [14]. Результати представлені у табл. 4.

підсолондужувач-основа, що використовується у складі льодяників, менш солодка, ніж сахароза, для підвищення рівня солодкості додатково можуть бути введені інтенсивні підсолондужувачі [10, 16, 28, 29]. До них належать: аспартам, ацесульфам калію, сахарин натрію, цикламат натрію, стевія та сукралоза [14].

Нами було обрано для дослідження як інтенсивний підсолоджувач сукралозу, оскільки вона [14, 34]:



Дослідження також проведено за бальною системою А. І. Тенцової.

На рис. 3 представлені результати оцінки смакових властивостей ТЦЛ без та з сукралозою у їх складі.

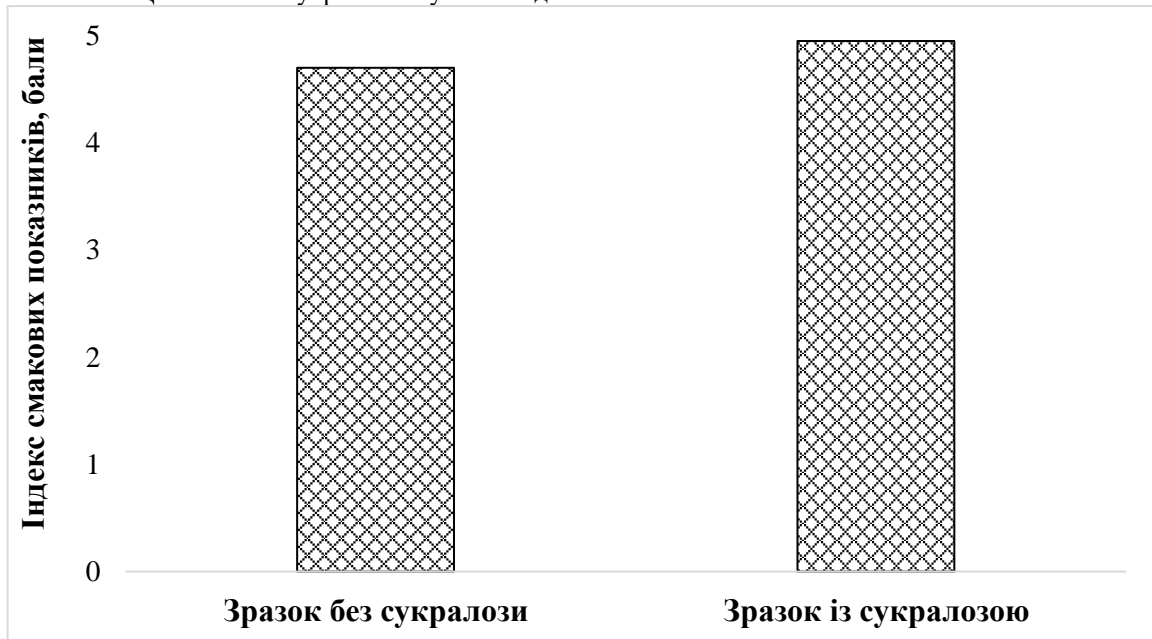


Рис. 3. Результати оцінки визначення смакових характеристик зразків ТЦЛ

Як показали результати (рис. 3), введення інтенсивного підсолоджувача до складу льодяників покращило їх смакові характеристики, що, відповідно, підвищить сприйняття ЛЗ пацієнтами.

Отже, враховуючи вище наведені результати проведених досліджень, був розроблений остаточний склад твердих цукеркових льодяників для сприяння відмові від тютюнопаління:

Сухий екстракт зеленого чаю	–	100 мг
Сухий екстракт чорниці	–	100 мг
85 % розчин ізомальту	–	3500 мг
Ароматизатор апельсиновий	–	0,5 мл
Сукралоза	–	4 мг
Вода очищена	–	q.s.

У дослідженнях стабільності, проведених протягом семи тижнів при 45 °С та відносній вологості 75%, не було встановлено ніяких істотних змін у зовнішньому вигляді ТЦЛ, що говорить про відсутність взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами та, відповідно, про стабільність одержаної рецептури.

#### Висновки.

1. Встановлено, що тютюнопаління є складною

медично-соціальною проблемою в усьому світі, яка характеризується високим поширенням серед різного статево-вікового складу населення і швидким хронічним звиканням, що завдає значної шкоди здоров'ю курців, та оточуючих їх людей.

2. Завдяки своїм перевагам – приємності та зручності введення, можливість використання в педіатрії та геріатрії, економічності тощо – льодяники є раціональною лікарською формою для сприяння відмові від тютюнопаління. Маркетинговий аналіз встановив повну відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів у формі льодяників.

3. Встановлено, що безнікотинові засоби, до яких відноситься і фітотерапія, полегшують життя курцям, що намагаються кинути палити. Як АФІ у складі розроблених льодяників були обрані сухі екстракти зеленого чаю та чорниці, які, завдяки багатому складу біологічно активних речовин та різноманітним ефектам на організм людини, допоможуть знизити синдром відміни від тютюнової залежності та сприятимуть відмові від паління.

4. Враховуючи недоліки сахарози, яка найчастіше виступає як формоутворювач у виробництві твердих цукеркових льодяників, було вирішено замінити її більш безпечною, але не менш технологічною речовиною – ізомальтом марки galenIQ™ 900. Шляхом порівняння характеристик зразків ТЦЛ із

різним складом встановлено, що galenIQ™ 900 забезпечує одержання якісних неліпких ледяників, легких у приготуванні та зберіганні.

5. З урахуванням властивостей АФІ для забезпечення ледяникам приємних смакових властивостей до їх складу введено ароматизатор «Апельсин» та інтенсивний підсолоджувач сукралоза, які були обрані на підставі проведених досліджень.

6. Розроблено склад ТЦЛ для сприяння відмові від тютюнопаління та обґрунтована технологія їх виготовлення.

### Development of hard candy lozenges composition to promote smoking cessation

Maslii Yu.S., Adler B.A., Ruban O.A.

**Introduction.** Smoking is a complex medical and social problem not only in Ukraine but also around the world, taking into account high prevalence of this bad habit and its negative impact on human health. Tobacco dependence contributes to the emergence and progression of cardiovascular, gastrointestinal and dermatological diseases, adversely affects the psycho-emotional and sexual spheres, increases the risk of cancer and is the most important cause of chronic lung disease. Smoking is characterized by rapid addiction and long-term, and often chronic, addiction (nicotinism). Today, tobacco dependence is observed among both men and women. In addition, in recent years there has been a tendency to increase the prevalence of smoking among children and adolescents. There are two main methods of promoting smoking cessation: medicinal and non-medicinal. Drug-related therapy includes nicotine replacement therapy, which consists of taking drugs that reduce the level of nicotine in the blood and help quit smoking. In the non-medicinal method, various substitutes are used that reduce the urge to smoke: chewing gum, lozenges, e-cigarettes, reflexology, hypnosis, etc. **The aim** of our work was to develop the composition and technology of hard candy lozenges (HCL) to promote smoking cessation. **Material & methods.** Dry extracts of green tea and blueberries as APIs were selected. The following tests were used in the work: organoleptic (appearance, taste evaluation); physico-chemical (size (thickness, diameter), moisture content, pH determination); technological (uniformity of mass, resistance to crushing, friability, time of disintegration (dissolution), time of formation); mathematical (statistical processing of results). **Results & discussion.** Smoking is characterized by high prevalence among different sexes and age groups, negative impact on the whole human body and rapid chronic addiction. Based on marketing analysis, it is proved that the priority is to develop safe domestic medicines of integrated action to promote smoking cessation. Lozenges are a rational dosage form to promote smoking cessation due to good patient compliance due to its pleasant taste, ease and convenience of administration, rapid onset of action in the mouth, and therefore increased bioavailability. Reduction of gastric irritation and avoidance of first-pass metabolism is also important. Based on the

analysis of literature sources, the APIs were selected. Given their effects on the human body, lozenges with extracts of green tea and blueberries will help cope with the symptoms of nicotine withdrawal and eliminate the psychological dependence on smoking, as well as improve the well-being of smokers due to the combination of phytocompounds available in APIs. The risks and disadvantages of making hard candy lozenges using sucrose are considered. The advantage of isomalt as a safe basis for the creation of HCL even at high temperatures and humidity has been established. By comparing the characteristics of HCL samples with different composition, it was found that galenIQ™ 900 provides high-quality non-stick lozenges which are easy to prepare and store. Taking into account the properties of the APIs, to provide the lozenges with pleasant taste properties, the orange flavor and the intense sweetener sucralose were added to their composition, which were selected on the basis of the studies. **Conclusion.** Based on the research, the optimal composition and rational technology of HCL to promote smoking cessation has been developed.

**Keywords:** smoking cessation, hard candy lozenges, composition, research

### References

1. Arkhipova G. I., Makarenko Y. S. Influence of the tobacco smoking on the organism of man. *Advances in Aerospace Technology*. 2012. Vol. 52 (3). P. 140-142. <https://doi.org/10.18372/2306-1472.52.2365>
2. Shcherba V. V., Lavrin O. Ya. Smoking: prevalence and impact on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2016. N. 2. P. 27-33. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2016.2.6718>
3. Tobacco control in Ukraine. Second National Report. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State Institution "Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine", 2014. 128 p.
4. Parkhomenko L. K., Yeshchenko A. V. Medical and social aspects of smoking in adolescents. *Modern pediatrics*. 2012. Vol. 7 (47). P. 215-218.
5. Noda T. Effects of tobacco smoke on fetus and children. *Nihon Rinsho*. 2013. Vol. 71 (3). P. 454-458.
6. Aryeh I.H., Mehmet S. Medications to Treat Addictions: Nicotine Replacement. *Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders*. 2013. Vol. 3. P. 337-343.
7. Caldwell B. O., Crane J. Combination nicotine metered dose inhaler and nicotine patch for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016. Vol. 18 (10). P. 1944-1951. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw093>
8. Du D. A Single-Dose, Crossover-Design Bioequivalence Study Comparing Two Nicotine Gum Formulations in Healthy Subjects. *Advances in Therapy*. 2018. Vol. 35. P. 1169-1180. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0752-7>
9. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomized, double-blind trial / P. Tonnesen, et al. *European Respiratory Journal*. 2012. Vol. 40. P. 548-554. <https://doi.org/10.1183/09031936.00155811>
10. Majekodunmi S. O. A Review on Lozenges.

- American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2015. Vol. 5 (2). P. 99-104. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20150502.07>
11. Randomized controlled trial examining the adjunctive use of nicotine lozenges with MyLastDip: An eHealth smokeless tobacco cessation intervention / B. G. Danaher, et al. Internet Interventions. 2015. Vol. 2, Issue 1. P. 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2014.12.004>
  12. Renuka P., Shayeda, M. R. Yamsani. Development and in-vitro evaluation of nicotine hard candy lozenges for smoking cessation. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 6, Suppl. 2. P. 625-629.
  13. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes. Vol. 1. 2-d view. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality", 2015. 1128 p.
  14. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. Pharmaceutical Journal. 2018. N. 5-6. P. 70-79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.05>
  15. Pothu R., Yamsani M. R. Lozenges formulation and evaluation: a review. International Journal of Advances in Pharmaceutical Research. 2014. Vol. 5, Issue 5. P. 290-298.
  16. Formulation development and evaluation of herbal lozenges for the treatment of recurrent aphthous stomatitis / K. Desai, et al. International Journal of Research in Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2016. Vol. 5, Issue 4. P. 318-325.
  17. Pikas O. B. Smoking of cigarette among the population and its role in the development of diseases. Bulletin of problems of biology and medicine. 2016. Vol. 1 (126). P. 48-52.
  18. Nisaa Z. U., Zafar A., Zafar F. Efficacy of a smoking cessation intervention using the natural agents. International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. 2018. Vol. 10 (2). P. 809-815.
  19. Pharmacognosy: a basic textbook / V. S. Kislichenko, et al.; ed. V. S. Kyslychenko. Kharkiv: NUPh: Golden Pages, 2015. 736 p.
  20. Compendium. URL: <https://compendium.com.ua/> (date of application: 04.09.2021).
  21. Influence of green tea consumption on cigarette smoking-induced biochemical changes in plasma and blood / M. S. Begum, et al. Clinical Nutrition Experimental. 2017. Vol. 16. P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2017.10.002>
  22. Bhardwaj P., Khanna D. Green tea catechins: Defensive role in cardiovascular disorders. Chin. J. Nat. Med. 2013. Vol. 11. P. 345-353. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60051-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60051-5)
  23. Green tea: A review on its natural anti-oxidant therapy and cariostatic benefits / D. A. Gupta, et al. Biol. Sci. Pharm. Res. 2014. Vol. 2. P. 8-12.
  24. Reygaert W. C. An Update on the Health Benefits of Green Tea. Beverages. 2017. Vol. 3. P. 6. <https://doi.org/10.3390/beverages3010006>
  25. Suzuki Y., Miyoshi N., Isemura M. Health-promoting effects of green tea. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012. Vol. 88 (3). P. 88-101. <https://doi.org/10.2183/pjab.88.88>
  26. A single serving of blueberry (*V. corymbosum*) modulates peripheral arterial dysfunction induced by acute cigarette smoking in young volunteers: a randomized-controlled trial / C. D. Bo', et al. Food Funct. 2014. Vol. 5 (12). P. 3107-3116. <https://doi.org/10.1039/c4fo00570h>
  27. Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins / W. Kalt, et al. Advances in Nutrition. 2020. Vol. 11 (2). P. 224-236. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz065>
  28. A review on lozenges / R. Maheshwari, et al. Br. Biomed. Bull. 2013. Vol. 1 (1). P. 35-43.
  29. A review on lozenges / S. G. Shinde, et al. Indo American Journal of Pharm Research. 2014. Vol. 4 (01). P. 470-474.
  30. Role of Sugar and Sugar Substitutes in Dental Caries: A Review / P. Gupta, et al. ISRN Dent. 2013. Vol. 2013. P. 519421. <https://doi.org/10.1155/2013/519421>
  31. Lean E. J. M., Te Morenga L. Sugar and Type 2 diabetes. British Medical Bulletin. 2016. Vol. 120, Issue 1. P. 43-53. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw037>
  32. GalenIQ™ makes sugar-free medicated high-boiled lozenges with long shelf-life. URL: [http://www.beneonews.com/Press\\_Releases/2020/galenIQ\\_for\\_medicated\\_high-boiled\\_lozenges/](http://www.beneonews.com/Press_Releases/2020/galenIQ_for_medicated_high-boiled_lozenges/)
  33. Kini R., Rathnanand M., Kamath D. Investigating the suitability of isomalt and liquid glucose as sugar substitute in the formulation of salbutamol sulfate hard candy lozenges. J. Chem. Pharm. Res. 2011. Vol. 3 (4). P. 69-75.
  34. Pharmaceutical Encyclopedia / National Academy of Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NUPh; ed. council: V. P. Chernykh, I. M. Pertsev; ed. by: S. V. Andrushchenko, S. A. Nezhurina, D. V. Lytkin. 3-d ed., add. Kyiv: Morion, 2016. 1952 p.