

**ХООЛОЙН ХҮЛХМЭЛ ГАРГАН АВАХ ТЕХНОЛОГИЙН СУДАЛГАА***А.Ариунцэцэг<sup>1</sup>, Л.Уламбаяр<sup>2</sup>, Ц.Алтантуяа<sup>3</sup>**<sup>1,2,3</sup>Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль**ariuntsetseg.a@monos.mn***TECHNOLOGICAL STUDY OF THROAT LOZENGE***Ariuntsetseg A<sup>1</sup>., Ulambayar L<sup>2</sup>., Altantuya Ts<sup>3</sup>.**<sup>1,2,3</sup>Mongolian University of Pharmaceutical Sciences**ariuntsetseg.a@monos.mn***Abstract**

In modern days, a phytogetic medicinal form of throat lozenges has been widely used to treat upper respiratory illnesses such as cough, flu and sore throat.

A medicinal form of lozenge is prepared to have pleasant taste to use for consumers and it takes up a leading position in pharmaceutical market due to its several advantages. For instance, the throat lozenge directly influences on oral mucosa and acts partially and generally, increases bioavailability of active substances, and reduces gastric irritation. Moreover, it is suitable for use and it doesn't pass through liver. In addition, it is easy to manufacture and store. The throat lozenge formulation produces mainly a partial therapeutic due to the additives of various active substances.

Researchers consider that this medicinal form of lozenges is prosperous in pharmaceutical industry and market in near future. Herbal drugs are used as main therapeutic agents for many diseases due to its market demand. There are many imported herbal drugs used in Mongolian pharmaceutical market, such as Koflet, Koflet-N, Dr. Mom, Woods, Timiar, and Linkas. Therefore, it is necessary to study the possibility and prospect of import substitution industrialization in our home country.

We have conducted a research develop a throat lozenge formulation technology using medicinal herbs with high-therapeutic value for sore throat treatment. Ural licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fish), *Eugenia caryophyllata* Thunb, and Ginger (*Kaempferia galangal*) were used in this drug formulation due to their therapeutic effects such as antibacterial, antiviral, antifungal and anti-inflammation.

The technological phases to prepare throat lozenge were developed on the basis of method by Suchitra Pundir and Abhay Murari Lal Verma, the scientists at the Department of Pharmaceutical Management and Technology, Indian University Pharmaceutical Sciences.

**Үндэслэл:**

Манай орны хүн амын дунд амьсгалын замын өвчлөл (АЗӨ) нь хүн амын өвчлөлийн тэргүүлэх 5 шалтгааны нэг болж байгаа төдийгүй АЗӨ-ийг статистик (2008-2019) мэдээнээс харахад сүүлийн жилүүдэд 2.5%-иар өссөн байна. Үүнээс үүдэлтэй энэхүү өвчинд хэрэглэх эмийн эрэлт хэрэгцээ нэмэгдэж байна.

Амьдарч буй орчин, нийгмийн нөхцөл байдал, амьдралын хэв маяг, түвшингөөс үл хамааран тархдаг халдвар бол амьсгалаар дамжин тархдаг буюу амьсгалын замын халдварт өвчин юм. Амьсгалын эрхтэн гадаад орчинтой шууд харьцдаг учраас амьсгалын замын халдвар ямагт бусад халдваруудын дотор тэргүүн байрыг эзэлдэг байна.

Сүүлийн үед амьсгалын дээд замын өвчин, ханиад томуу, хоолойн өвдөлт намдаах зорилгоор ургамлын гаралтай хүлхмэл эмийн хэлбэрийг ихээхэн хэрэглэж байна. Хоолойн хүлхмэл нь өргөн хэрэглэгддэг эмийн хэлбэрийн нэг юм.

Энэхүү эмийн хэлбэр нь ерөнхий үйлдэл үзүүлэхээс илүүтэйгээр хэсгийн газрын эмчилгээний үйлдэл үзүүлдэг. Хүлхмэл эмийн хэлбэрт биологийн идэвхт бодисыг нэмснээр эмчилгээний үйлдлийг сайжруулдаг.

Монгол Улсын хүн амын хэрэгцээнд хэрэглэж буй ургамлын гаралтай Кофлет, Кофлет-Н, Доктор Мом, Woods, Тимиар, Линкас зэрэг хүлхмэл эмүүд өнөөдрийн байдлаар зөвхөн импортоор орж ирж байна.

Иймд бид импортын бүтээгдэхүүнийг орлохуйц ургамлын гаралтай шинэ эмийн хэлбэр болох хоолойн хүлхмэл гарган авах технологийг боловсруулж, үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх боломжийг судлах зорилгоор энэхүү сэдвийг сонгосон.

**Судалгааны ажлын зорилго, зорилт:**

Хүлхмэлийн технологийг боловсруулах, чанарын зарим шалгуур үзүүлэлтийг тогтоох.

Энэхүү зорилгоо биелүүлэхийн тулд дараах зорилтыг дэвшүүлж байна. Үүнд

1. Хүлхмэлийн технологийн схем боловсруулах
2. Хүлхмэлийн чанарын зарим үзүүлэлтийг тогтоох

**Судалгааны хэрэглэгдэхүүн:**

Бид судалгааны ажлыг 2018-2020 онд Эм судлалын хүрээлэнгийн Хими, Фармакологийн сектор, Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургуулийн Эмийн технологийн лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэлээ. Судалгаанд хэрэглэх түүхий эд болох Чихэр өвсний (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) үндэсний хуурайшуулсан ханд (9%, ОХУ)-ыг Эм судлалын хүрээлэнгээс, чацарганы өтгөрүүлсэн шүүсийг ЭЗШУИС-ийн харьяа “Гарааны 3 хүч” ХХК -аас, цагаан гаа (*Caempferia galangal*) болон голт борыг (*Eugenia cariophyllata*)-г “Меркури” худалдааны төвөөс тус тус авч ашигласан болно.

Өндөр идэвхт шингэний хроматограф (HPLC)-ийн багаж, PMB-53 чийг хэмжигч, фриаблятор зэрэг багажийг ашигласан.

Хүлхмэл эмийн хэлбэр гарган авах технологийг боловсруулахдаа Энэтхэгийн Эм Зүйн Их Сургуулийн Эмийн удирдлага, технологийн их сургуулийн Эм зүйн удирдлага, технологийн тэнхимийн эрдэмтэн Suchitra Pundir\*, Abhay Murari Lal Verma нарын арга, аргачлалыг ашигласан.

**Өндөр идэвхт шингэний хроматограф (HPLC)-ийн арга:**

Хүлхмэл бэлдмэлээс 0.25 гр (0.001 нарийвчлалтай) жинлэн 25 мл-ийн хэмжээт колбонд авч, 15 мл хөдөлгөөнт фазын уусмал

## Судалгаа, шинжилгээ

нэмээд, хэт авианы усан халаагуурт 15 минут тавин хөргөөд, хэмжээс хүртэл хөдөлгөөнт фазын уусмалаар сулруулаад, уусмалыг 0.45 мкм мембран шүүлтүүр (органик уусгач шүүх зориулалттай, тариурын)-ээр шүүнэ.

**Стандарт уусмал бэлтгэх:** Стандарт глицирризиний хүчлийн нунтгаас 0.01 гр нарийвчлалтай жинлэн 25 мл хэмжээст колбонд авч, 15 мл хөдөлгөөнт фазын уусмал нэмээд 15 минут хэт авианы усан халаагуурт тавин хөргөөд, хэмжээс хүртэл хөдөлгөөнт фазын уусмалаар сулруулаад, уусмалыг 0.45 мкм мембран шүүлтүүр (органик уусгач шүүх зориулалттай, тариурын)-ээр шүүнэ.

### Хроматографийн нөхцөл:

**Багана:** C<sub>18</sub>-жижиг хэсгийн хэмжээ: 5мкм, баганы урт: 150 мм, баганы диаметр: 4.6 мм

**Температур:** 40°C

**Хэт ягаан туяаны детектор:** 250 нм

**Хөдөлгөөнт фазын систем:** Метанол: мөсөн цууны хүчил: 0.2 М аммоны ацетат (67:1:33)

**Урсах хурд:** 1.2 мл/мин

**Гүйлгэх хугацаа:** 15 мин

### Системийн тохиромжтой байдал:

Стандарт глицирризиний хүчлийн пикийн талбайн харьцангуй стандарт хазайлт 2.0%-иас ихгүй байна. Нэг хүлхмэлд агуулагдах глицирризиний хүчлийн агууламжийг дараах томъёогоор тооцож, мг-аар илэрхийлнэ.

### Судалгааны үр дүн:

#### Хүлхмэлийн суурийн найрлагыг тогтоосон дүн

Хүлхмэлийн суурийн найрлагыг тогтооход бусад орны судлаачдын үр дүнтэй харьцуулан тогтоосон болно (Хүснэгт 1).

Table 1.

#### Ingredients in base of throat lozenge

Ingredients in base	Ingredients adopted by Suchitra Pundir*, Abhay Murari Lal Verma	Ingredients in our study
Base	Dextrose, sucrose, maltose, lactose, mannitol, sorbitol, polyethyleneglycol 600	Sugar (Dextrin, maltose, glucose)-Patok
1. Sugar		
2. Sugar substitute	Calcium phosphate, calcium sulphate, lactose	
3. Filler		
Lubricating agent	Magnesium stearate, calcium stearate	-
Binder	Esuhei, soy syrup, sugar syrup, gelatin, polyvinylpyrrolidone, tragacanth, methylcellulose	-
Colorant additive	Iacolin, FD and C color, orange color, red color	Seabuckthorn concentrated juice
Flavoring	Menthol, eucalyptus oil, cherry	Menthol
Thickening agent	Milk protein, yolk, gelatin, xanthine, pectin	-
Moisturizing agent	Glycerin, propylene glycol, sorbitol	
Main substance		Additives
Dried extract of Glycyrrhiza glabra 9%		Syzygium Aromaticum Zingiber officinale Menthol Seabuckthorn juice

Хүснэгт 1-д заасанчилан хүлхмэлийн суурьд сахар, паток, өнгө оруулагчаар чацарганы өтгөрүүлсэн шүүс, амт оруулагчаар халдваргүйжүүлэх үйлдэл бүхий ментол зэргийг тус тус авсан.

**A. (2.5xЧ16) хүлхмэлийн суурь бэлтгэх:**

- Орц:
- Нэрмэл ус -20мл
- Элсэн чихэр -50 гр
- Паток-50 мл
- Чацарганы өтгөрүүлсэн шүүс 20 мл

**Суурийг бэлтгэх:**

Бид суурь чанах тохиромжтой температурыг тодорхойлох зорилгоор 150°, 200°, 250°, 300° C температурт 20-25 минутын хугацаагаар 4 удаагийн туршилт судалгаа хийсэн.

Уг судалгааны дүнд суурийг чанах хамгийн тохиромжтой температур 150°C бөгөөд суурь нь бор шаргал өнгөтэй, түлэнхий амтгүй, амтлаг амттай, зуурамтгай чанар харьцангуй бага байсан.

Хүлхмэлийн суурийг бэлтгэхдээ 20 мл нэрмэл усыг 150°C температурт буцалган, 50 гр элсэн чихэр, 50 мл патокуыг хийж сайтар холино. Үүний дараа 20 мл чацарганы өтгөрүүлсэн шүүсийг нэмж сайтар хольж, жигдрүүлнэ.

Хүнд металын хольцыг чихэр өвсний шингэн ханданд MNS 2850:1980, Эмийн түүхий эдэд MNS 4923:2000 стандартын дагуу, нягтыг ареометрийн аргаар тус тус тодорхойлсон. Суурьд тавигдах техникийн шаардлагыг дараах хүснэгтээр харуулав.

Table 2

**Requirements for throat lozenge base**

No	Characteristics	Technical requirement	Optimal value	Detected value
1	Heavy metals	MNS 2850:1980	Less than 0.01%	0.006%
2	Density (г/см <sup>3</sup> )	ҮФӨ, 521 Технология лекарств Том 1	1.29-1.31	1.3

Хүснэгт 3-аас үзэхэд хүлхмэлийн суурийн нягт 1.3 г/см<sup>3</sup>, хүнд металлын хольц нь 0.006% байгаа нь стандартын шаардлага хангаж байна.

**Б. Хүлхмэлийн найрлага**

Бид хүлхмэлд орох түүхий эдийг сонгохдоо эмийн хэрэглээнд өргөн хэрэглэж, олонд танигдсан, импортоор оржирж буй бэлдмэлтэй харьцуулсан. Тухайлбал Доктор мом, Кофлет, Кофлет-Н зэрэг ургамлын гаралтай эмүүдийн найрлагыг харгалзан сонгосон.

Энэхүү судалгаанд цэр ховхлох, ханиалга дарах үйлдэл бүхий чихэр өвсний хуурайшуулсан хандыг сонгон авсан.

Нэг хүлхмэлд агуулагдах орц:

- Чихэр өвсний хуурайшуулсан ханд (9%)
- Лишийн нунтаг
- Цагаан гааны нунтаг
- Ментол
- Элсэн чихэр
- Паток

Table 3

**Requirements for raw materials and additives in throat lozenge**

№	Raw materials and additives	Technical requirement
1	Dried extract of <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Organization standard (Monos Drug Research Institute, 2020.3.18)
2	Zingiber officinale powder	Chinese Pharmacopoeia 2005, Vol.1 page 280-281
3	Syzygium Aromaticum powder	Chinese Pharmacopoeia 2005, Vol.1 page 87
4	Menthol	Chinese Pharmacopoeia 2005, Vol.1 page 87
5	Sugar (glucose)	Chinese Pharmacopoeia 2005, Vol.1 page 87
6	Patok	Organization standard (Monos pharm, GMP)

Дээрх хүснэгтээс харахад хүлхмэлийн стандарт, фармакопейн шаардлага хангасан найрлагад орсон түүхий эд, туслах бодис нь болно.

Table 4

**Comparison study for throat lozenge contents**

Doctor MoM	Koflet - H	Koflet	Our study
<i>Glycyrrhiza glabra</i> 15 mg	Honey 126 mg	Trikatu 40 mg	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (glycyrrhizic acid 11.7mg)
Zingiber officinale 10 mg	Terminalia chebula 73.1 mg	Terminalia chebula 25 mg	Syzygium Aromaticum
Emblica officinalis 10 mg	Trikatu 2.4 mg Alpinia galangal 0.97 mg Acacia catechu 0.74 mg	Syzygium Aromaticum 20 mg Acacia catechu 35 mg	Zingiber officinale
Levomenthol 7 mg	<i>Syzygium Aromaticum</i> 2.1 mg Cinnamomum Cassia 0.02 mg Eletteria cardamomum 6 mg	Cinnamomum Cassia 2.5 mg Eletteria cardamomum 2.5 mg	Menthol
		<i>Glycyrrhiza glabra</i> Curcuma longa Vitis vinifera	Seabuckthorn concentrated juice Sugar Паток

Хүснэгт 4-өөс харахад бидний сонгож авсан түүхий эдүүд болох чихэр өвс нь доктор мом, кофлетийн найрлагад, лиш нь кофлет, кофлет-Н-ийн найрлагад, цагаан гаа нь доктор мом, кофлет-Н-ийн найрлагад тус тус орсон байна.

Эндээс үзэхэд нь бидний сонгосон найрлага нь эмийн хэрэглээний практикт өргөн хэрэглэддэг, импортын бүтээгдэхүүнийг орлохуйц найрлага болсон гэж үзэж байна.

Хүлхмэл бэлтгэх технологийн схемийг дараах зургаар үзүүлэв.



**Судалгаа, шинжилгээ**

**4.Тугнах, цутгах, хэвлэх:** Бэлэн болсон найрлагыг 2.5 гр хэмжээтэй хэвэнд цутгаж, хэвлэнэ.

**5.Хөргөөх, царцаах:** Хэвэнд цутгасан хүлхмэлийг 15-20°C тасалгааны температурт 20-30 минут тавьж хөргөөнө.

6.Хүлхмэлийн чанарыг шалгаж, савлана<sup>10,19</sup>.

**Хүлхмэлийн чанарын зарим үзүүлэлтийг тогтоосон дүн**

Хүлхмэлийн чанарын зарим шалгуур үзүүлэлтүүдийг стандарт, фармакопейн арга зүйн дагуу тодорхойлж, үр дүнг хүснэгт 5-д харуулав.

Table 5

**Some quality attributes for throat lozenge**

No	Characteristics	Standard value	Detected value
1	Appearance	Sweet flavored, brown colored, mint smell	Sweet flavored, brown colored, mint smell
2	Mean weight, standard deviation	M=2.5 g ±4%	M=2.5 g ±4%
3	Solubility	Alkaline phosphate buffer (Ph=6.8-7.0) 10 min	10 min
4	Бат бөх чанарын үзүүлэлт	Higher than 97%	99.2±0.01% *
5	Moisture	Less than 0.18%	0.18±0.01%*
6	Content of glycyrrhizic acid in a throat lozenge	39.6 mg	11.7 mg

(n=5) \*p<0.05

Дээрх хүснэгтээс харахад хүлхмэлийн гадаад байдал, суурийн чанар, уусах чанар, дундаж жин M=2.5±0.02 гр, жингийн хэлбэлзэл ±4%, бат бөх чанарын үзүүлэлт 99.2±0.01%, чийглэг 0.18±0.01% (n=5, p<0.05) байгаа нь зөвшөөрөгдөх хэмжээнд тохирч байна.

Эндээс үзэхэд бидний хийсэн хүлхмэл нь чанарын шалгуур хангаж байна.

**Хүлхмэлд агуулагдаж буй глицирризиний хүчлийг өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар тодорхойлсон дүн**

Хүлхмэлд агуулагдаж буй глицирризиний хүчлийн агууламжийг өндөр идэвхт шингэний хроматограф (ӨМШХ)-ийн аргаар илрүүлж стандарт бодис болох цэвэр глицирризиний хүчилтэй харьцуулсан үр дүнг дараах зургуудад үзүүлэв.

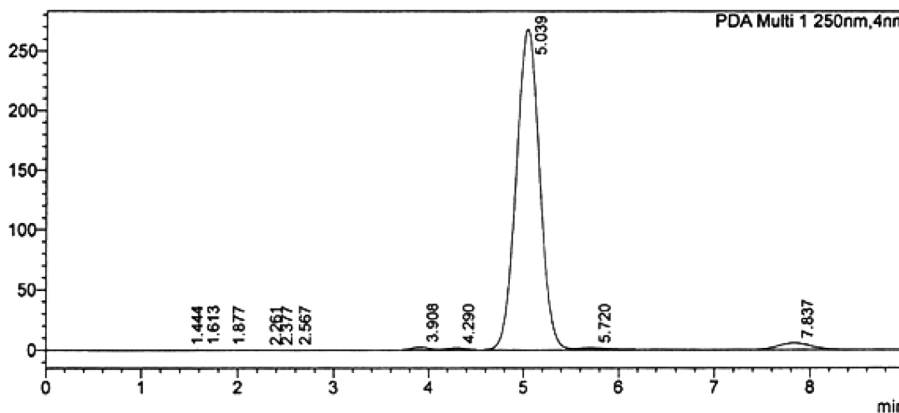


Figure 2. Chromatogram for glycyrrhizic acid as a standard substance

Зураг 2-д өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргаар C-18 багана (урсах хурд-1.2мл/мин)-ыг ашиглан метанол:мөсөн цууны хүчил:аммонын ацетат (67:1:33)

хөдөлгөөнт фазтай нөхцөлд стандарт бодис болох цэвэр глицирризиний хүчлийг тодорхойлоход баригдах хугацаа 5.039 байв.

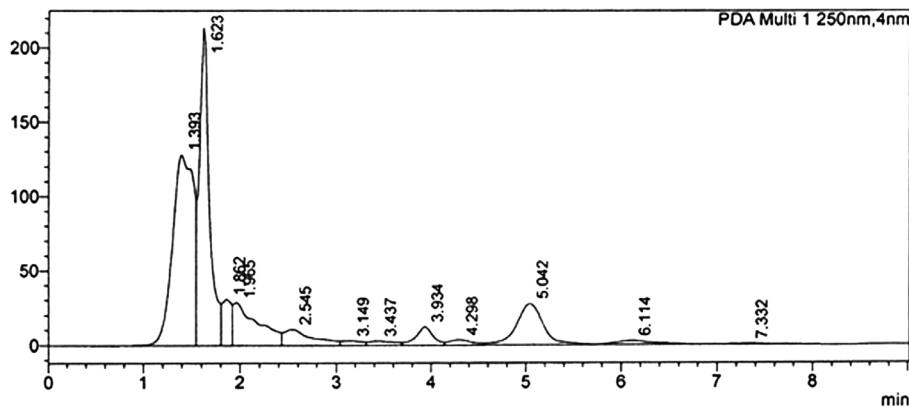


Figure 3. Chromatogram for glycyrrhizic acid detected in throat lozenge

Зураг 3-аас харахад хүлхмэлийн глицирризиний хүчлийн баригдах хугацаа 5.042 байгаа нь стандарт бодис глицирризиний хүчлийн браигдах хугацаа 5.039 тай дүйж байна.

Бидний судалгааны эцсийн бүтээгдэхүүн болох нэг хүлхмэлд (дундаж жин 2.5 гр) глицирризиний хүчил 11.7 мг агуулагдаж байгааг тодорхойлов.

**Судалгааны ажлын хэлцэмж:**

Энэтхэгийн Perumalla Jagadeesh, Arshad Ahamad нарын судлаачид хүлхмэлийг 3 аргаар бэлтгэх технологийг боловсруулсан байна. 1 дүгээрт: Шахмал хэлбэртэй хоолойн хүлхмэлийг хуурай болон нойтон мөхлөгжүүлэх аргаар бэлтгэнэ. 2 дугаарт: Зөөлөн хоолойн хүлхмэлийг цутгах аргаар бэлтгэнэ. 3 дугаарт: Хатуу чихрэн хүлхмэл хийх арга: Энэ арга нь эхлээд чихрийн суурийг бэлтгэнэ. Суурин дээрээ эрдэнэшишийн сиропыг нэмж 145-156°C хүртэл халаана. Үүнийхээ дараа өнгө, үнэр, амт оруулагч болон эмийн бодис нэмж холино. Дараа нь тугнах, цутгах, хэвлэх, чанарыг шалгах гэсэн шат дарааллаар хийнэ гэсэн байна<sup>10,19</sup>.

Бид энэхүү судалгааны ажлыг хатуу чихрэн хүлхмэл бэлтгэх технологийг ашиглан гүйцэтгэсэн. Бидний судалгааны хүлхмэлэийн суурь чанах тохиромжтой температур 150°C байсан нь энэхүү судлаач нарын суурь чанах температуртай тохирч байна.

Бид чихэр өвс агуулсан хүлхмэл эмийн технологийг 7 үе шат бүхий схемээр боловсрууллаа. Энэ нь Perumalla Jagadeesh\*, D. Arshad Ahammad, Suchitra Pundir\*, Abhay Murari Lal нарын эрдэмтдийн судалгааны аргатай тохирч байна<sup>10,19</sup>.

Бидний хийсэн хүлхмэлийн чанарын зарим үзүүлэлт гадаад байдал, суурийн чанар, дундаж жин (n=5) M=2.5±0.02гр, жингийн хэлбэлзэл (±4%), бат бөх чанар (n=5) M=99.2±0.01%, чийглэгийн хэмжээ (n=5) M=0.18±0.01%, \*p<0.05аманд уусах чанар 10 минут байгаа нь хүлхмэлийн стандарт үзүүлэлттэй тохирч байна.

Чихэр өвс (Glycyrrhiza Uralensis Fisch) -ний хуурайшуулсан хандан дахь биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн болох глицирризиний хүчлийн агууламж 9.92 гр байсан.



Бидэндэридэвхтшингэнийхроматограмийн аргаар тодорхойлоход нэг хүлхмэлд 11.7 мг глицирризиний хүчил агуулагдаж байгаа нь импортоор орж ирж буй бусад хүлхмэл болох Доктор МоМ (2.5 гр дундаж жин)-д чихэр өвс (глицирризиний хүчил) 15 мг агуулагдаж байгаатай дүйж байна.

**Дүгнэлт:**

1. Чихэр өвс агуулсан ургамлын гаралтай хүлхмэлийн технологийн схемийг түүхий эдийг хэмжих, жинлэх, нунтаглах, шигших (шигшүүр №8, 0.2 мм диаметр), суурь чанах (150°C, 20-25 минут), түүхий эд нэмэх, холих, хутгах, тугнах, цутгах, хэвлэх, хөргөөх, царцаах, чанар шалгах гэсэн үндсэн 7 үе шаттайгаар боловсруулав.
2. Хүлхмэлийн чанарын шалгуур үзүүлэлт болох гадаад байдал, суурийн чанар, уусах чанар, дундаж жин (n=5) M=2.5±0.02гр, жингийн хэлбэлзэл (±4%), бат бөх чанар (n=5) M=99.2±0.01%, чийглэгийн хэмжээ (n=5) M=0.18±0.01% p<0.05 байгааг тогтоож, мөн нэг хүлхмэлд 11.7 мг глицирризиний хүчил агуулагдаж байгааг тодорхойллоо.

**Ном зүй**

1. Лигаа У. Даваасүрэн Б. Нинжил Н. Монгол орны эмийн ургамлыг өрнө дорнын анагаах ухаанд хэрэглэхүй. Улаанбаатар: Мөнхийн үсэг, 2015. х. 319-318. 484-487
2. Болд Ш. Цэрэнсодном Д. Монголын уламжлалт анагаах ухааны эм найрлагын судлал. Улаанбаатар, 2014. х. 99-100. 190
3. Амбага М. Саранцэцэг Б. Уламжлалт эмийн зарим түүхий эд. Улаанбаатар: 2002. х. 10-11. 29

4. Олдох С. Цэрэнцоо Б. Батхуяг П. Монгол эмийн судлал. Улаанбаатар, 2013. х. 107-110
5. Дүнгэрдорж Д. Эмийн хими. Улаанбаатар:, 2009. х. 270. 368-370
6. Болд Ш. Монголын уламжлалт анагаах ухааны эм судлал. Улаанбаатар, 2014. х.132-136
7. Ганбаяр Я. Монгол эмийн жорын хувилбар нэрийн түүвэр. Улаанбаатар, 2010. х. 23-54
8. Фармакопейн өгүүлэл. Улаанбаатар, 2012. х. 365-366. 470-472
9. Сүхдолгор Ж. Ургамлын хими биохимийн дадлага. Улаанбаатар, 2013. х. 357-359
10. Suchitra Pundir. Abhay Murari Lal Verma. Review on lozenges. Journal der Pharmazie Forschung Vol-2: 1-10:2014
11. Chaieb K. Hajlaoui H. Zmantar T. Kahla-Nakbi A. B. Rouabhia M. Mahdouani, K., & Bakhrouf, A. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytotherapy Research*, 21(6), 501–506:2007
12. Rajes Kini. Mahalaxmi Rathnanand. Investigating the suitability of isomalt and liquid glucose as sugar substitute in the formulation of Salbutamol sulfate hard candy lozenges. *J. Chem. Pharm. Res.* 3(4): 69-75:2011
12. Tewtrakul S. Yuenyongsawad S. Kummee S. and Atsawajaruwan L. Chemical components and biological activities of volatile oil of *Kaempferia galanga* Linn. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 27(Suppl. 2) : 503-507. 2005

13. Беленский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического, эффекта, В кн:Л, 1968, с.151.
  14. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ, М.:ОАО, Издательство Медицина. Москва, 2005 ,с.41-45
  15. Першин Г. Н. Материалы к изучению пироплазмина //Фармакол.и токсикол. №3, 1939, с. 23-30
  16. Freireich E.J.Gehan E.A.,Rall D.E. et at. Quantitative comparision of toxicity of anti-cancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man //Cancer Chemother. Res.,Vol.50,N4.p.219-244.
  17. "Guidance for industry Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers" U.S. Department of Health and Human Services, FDA8 Pharmacology and Toxicology. July. 2005
  18. Perumalla Jagadeesh D. Arshad Ahammad G. Ganga Devi Y.M. Review on medicated lozenges Perumallaet.al/ IJIPSR / 7(03), 11-25 ISSN (online) 2347-2154. 2019
  19. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв, ЭМЯ., Эрүүл мэндийн үзүүлэлт., Улаанбаатар., 2008-2019
- Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
ЭЗУ-ы доктор, дэд профессор  
Б.Цэрэндолгор