

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Гордієнко Ольга Іванівна**

УДК 615.04.2:615.453.6:615.322

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Розробка складу, технології і дослідження таблеток на рослинній основі для  
місцевого застосування у ротовій порожнині**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи

та судова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і  
текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О. І. Гордієнко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Грошовий Тарас Андрійович, доктор фармацевтичних наук,  
професор

Львів – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Гордієнко О. І.* Розробка складу, технології і дослідження таблеток на рослинній основі для місцевого застосування у ротовій порожнині. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Міністерство охорони здоров'я України, Тернопіль; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробці оптимального складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, що буде мати антимікробну та протигрибкову активність і застосовуватись місцево у ротовій порожнині.

Узагальнено дані літературних джерел щодо місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і горла. Встановлено, що на усіх етапах лікування необхідно використовувати препарати з протизапальною та антисептичною дією.

Проведено маркетингові дослідження вітчизняного ринку рослинних лікарських засобів (ЛЗ) для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Встановлено, що тільки 30 % препаратів є природного походження. Їхній асортимент є досить одноманітним і представлений переважно лікарською рослинною сировиною (ЛРС) та настоянками вітчизняного виробництва. Решта лікарських форм (ЛФ) несуттєво можуть задовільнити потреби споживачів, оскільки їхня кількість становить 38,2 % від загальної досліджуваної кількості препаратів, з яких більша половина – це імпорتنі ЛЗ. Вони, в свою чергу, будуть дорогими та мало доступні для споживача на противагу українських фітопрепаратів.

Обґрунтовано актуальність розробки і впровадження у виробництво фітопрепаратів у формі таблеток для місцевого лікування СОПР та горла. З метою

визначення перспективної ЛРС в якості об'єктів дослідження було проаналізовано інформаційні джерела і узагальнено дані щодо застосування трави герані криваво-червоної і герані сибірської, а також ефірної олії шавлії мускатної. Крім того наведено матеріал про сучасний стан виробництва і дослідження таблетованих ЛФ, особливо спеціальних типів таблеток, що використовуються у ротовій порожнині.

Представлено загальну методологію досліджень, наведено характеристики діючих та допоміжних речовин (ДР). Описано методи та методики для проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, фітохімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дають змогу об'єктивно оцінювати якість ЛЗ.

Досліджено фармако-технологічні властивості подрібненої трави герані криваво-червоної та герані сибірської – такі як фракційний склад, втрата в масі при висушуванні, насипна густина до і після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання у воді очищених, етанолі 50 %. Ці показники дозволили підібрати технологічні параметри для проведення процесу екстрагування даної ЛРС. Досліджено та встановлено оптимальні режими екстракції. Кращим екстрагентом для вилучення найбільшої кількості біологічно активних речовин (БАР) із трави обох видів герані є 50 % етанол (об./об.).

Представлено результати з розробки технології та дослідження сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської. Для одержання екстрактів використовували метод багатократної екстракції з перемішуванням сировини. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували, упарювали у пінному випарнику та висушували у вакуум-сушильній шафі. На основі експериментально одержаних результатів розроблено технологічні схеми отримання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської.

Вивчено фізичні та фармако-технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської (форма та розмір частинок екстрактів, фракційний склад, текучість, насипна густина до та після усадки, кут природного укусу, втрата в масі при висушуванні, стійкість до роздавлювання, сила виштовхування). Результати показали, що дані сухі екстракти мають усі необхідні

технологічні властивості для отримання таблеток на їх основі методом прямого пресування.

Доведено антимікробну, протигрибкову і протизапальну активність фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні – 1:3:1,2. Визначено, що для наявності антимікробної та протигрибкової активності цієї композиції щодо усіх досліджуваних штамів мікроорганізмів необхідно забезпечити мінімальну бактерицидну концентрацію у кількості 3,3 мг/мл. Крім того, за класифікацією Сидорова К. К. досліджувану фармацевтичну композицію віднесено до V класу безпечності – практично нетоксичні речовини.

Представлено результати досліджень з розробки оптимального складу і технології таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого лікування захворювань СОПР, застосовуючи математичне планування експерименту. При розробці складу таблеток, які одержують методом прямого пресування, з метою вибору оптимальних ДР, нами було використано в якості плану експерименту 5х5 гіпер-греко-латинський квадрат четвертого порядку. Вивчено 30 ДР, які розділені на 6 груп (факторів) по 5 речовин (рівнів) у кожній: сорбенти, наповнювачі, розпушувачі, цукри, ковзні речовини, змашувальні речовини. Опрацьовано результати дисперсійного аналізу, які дозволяють відібрати для більш детального вивчення ДР, які впливають найкраще на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і таблеток на їх основі.

Дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив вибрати кращі ДР, а саме: неусілін UFL 2, неусілін US 2, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 102, МКЦ 200, натрію кроскармелозу, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магній стеарат.

Вивчено вплив кількостей ДР на властивості мас для таблетування і основні показники якості таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної за допомогою методу випадкового балансу, у якому вивчалися 10 кількісних факторів на трьох рівнях.

Проаналізувавши діаграми розсіювання, для майбутніх таблеток з рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії оптимізовано склад ЛФ. Серед досліджених ДР відібрано оптимальні, а саме: неусілін US 2, натрій кроскармелозу, манітол 60, МКЦ 102, магній стеарат. Середню масу таблеток доцільно збільшити до 0,55 г.

На основі аналізу результатів дослідження впливу кількісних факторів на основні фармако-технологічні показники таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для подальшого вивчення обрано три ДР. Кожна із них вивчалася на п'яти рівнях за допомогою симетричного ротатбельного композиційного плану другого порядку.

Встановлено оптимальний склад таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної масою 0,55 г: сухий екстракт трави герані криваво-червоної 0,0190 г, сухий екстракт трави герані сибірської 0,0064 г, ефірна олія шавлії мускатної 0,0076 г, неусілін US 2 0,033 г, натрію кроскармелоза 0,033 г, манітол 60 0,055 г, МКЦ 102 0,3905 г, магнію стеарат 0,0055 г. Розроблено технологічну схему виробництва таблеток.

На основі дослідження якісного і кількісного складу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної запропоновано критерії їхньої якості.

Ідентифікацію екстрактів гераней у розроблених таблетках запропоновано здійснювати шляхом порівняння профілю тонкошарової хроматографії (ТШХ) випробовуваного розчину таблеток із схемою хроматограми, яка містить спільні для обох екстрактів речовини-маркери: хлорогенову кислоту, ізокверцитрин і мірицитрин; маркер екстракту герані криваво-червоної – рутин; маркери екстракту герані сибірської – не ідентифікована гідроксикорична кислота, яка проявляється зоною блакитної флуоресценції на рівні зони рутину і не ідентифікований флавоноїд, який проявляється зоною оранжевої флуоресценції із відносним (відносно рутину) коефіцієнтом утримання 0,4.

Альтернативним способом ідентифікації екстрактів гераней у таблетках є порівняння ТШХ-профілю фенольних сполук, отриманих після гідролізу, із схемою

наведеної хроматограми; обов'язковими ідентифікаційними маркерами є кверцетин і кемпферол.

Для ідентифікації ефірної олії шавлії мускатної запропоновано ідентифікувати ліналол і ліналілацетат в умовах її кількісного визначення методом газової хроматографії.

Кількісними показниками якості розроблених таблеток запропоновано вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид і вміст ліналілацетату. Для визначення флавоноїдів запропоновано спектрофотометричну методику, вивчені окремі її валідаційні характеристики. Вміст ліналілацетату запропоновано визначати газохроматографічно, для цього було адаптовано фармакопейну методику вивчення хроматографічного профілю ефірної олії шавлії мускатної. Кількісними критеріями якості розроблених таблеток є: вміст флавоноїдів від 0,64 мг до 0,86 мг і вміст ліналілацетату від 4,64 мг до 6,03 мг, у перерахунку на середню масу таблетки. Запропоновано також кількісний додатковий критерій – вміст ефірної олії: від 6,46 мг до 8,74 мг у перерахунку на середню масу таблетки. Її вміст запропоновано розраховувати через ліналілацетат.

Розроблено проекти технологічного регламенту (ТР) та методів контролю якості (МКЯ) на екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської, а також на таблетки з даними екстрактами та ефірною олією шавлії мускатної. Їх апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Дослідження показників якості розроблених таблеток впродовж 27 місяців дало змогу запропонувати їхній термін придатності – 2 роки.

Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну та протигрибкову дію таблеток з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної. Експериментальні дослідження показали, що антимікробний ефект розроблених таблеток перевищував дію препарату порівняння (таблетки «Хлорофіліпт», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»).

На підставі отриманих результатів дослідження гострої токсичності, запропоновані таблетки віднесено до V класу токсичності.

*Ключові слова:* трава герані криваво-червоної, трава герані сибірської, рослинні екстракти, ефірна олія шавлії мускатної, таблетки, допоміжні речовини, фармацевтична технологія, місцеве застосування у ротовій порожнині, математичне планування експерименту, специфікація, методи контролю якості.

### *Список публікацій здобувача*

#### Статті у наукових фахових виданнях

1. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178–183 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).
2. Лукашів О. І., Вронська Л. В., Бензель І. Л. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С.178–183 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).
3. Лукашів О. І., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних типів таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С.50–54 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).
4. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання. *Фармацевтичний часопис*. 2014.

№ 3. С.105–112 (Особистий внесок – брала участь в узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку).

5. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 135–144 (Особистий внесок – брала участь в узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку).

6. Гордієнко О. І., Вронська Л. В., Мельник О. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С.126–133 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

7. Гордієнко О. І., Бензель І. Л., Грошовий Т. А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С.79–84 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

8. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі льодяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 74–80 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

9. Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Vronska L. V., Darzuli N. P., Beley S. Ya., Kozak I. V., Denys A. I., Beley N. M., Barchuk O. Z., Koval V. M., Chubka M. B., Melnyk O. A., Onyshkiv O. I. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine. *Наука и Инновация*. 2018. № 2. С. 87–94 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

10. Benzel I. L., Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Benzel L. V., Pokryshko O. V. Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial



properties. *International Journal of Green Pharmacy*. Apr-Jun 2018. Vol. 12 № 2. P. 142–147 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, обробка й узагальнення одержаних даних, написання та підготовка статті до друку).

11. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 36–42 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).

12. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 27–34 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).

13. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 1. С. 35–42. (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).

## Патент

1. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії: пат. 131363 України: МПК А61К 36/00, А61К 36/537, А61К 47/46, А61Р 31/00. № u201807941; заявл. 16.07.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені експериментальних досліджень та оформленні патенту).

## Тези доповідей

1. Лукашів О. І., Рибак Л. М. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських засобів на рослинній основі. Матеріали XVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 23-25 квітня 2012 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2012. С. 271.
2. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Тригубчак О. В. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології»*: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 21-23 листопада 2012 р. Харків: НФаУ, 2012. С. 49–50.
3. Лукашів О. І. Маркетингове дослідження ринку лікарських засобів для місцевого застосування в стоматологічній практиці. Матеріали XVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 22-24 квітня 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 314.
4. Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Аналіз цінової кон'юнктури ринку таблетованих препаратів на рослинній основі для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 268–269.
5. Грошовий Т. А., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Лукашів О. І. Аналіз номенклатури допоміжних речовин, що використовуються у технології таблеткових лікарських форм. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 91–93.
6. Грошовий Т. А., Мельник О. А., Вронська Л. В., Демчук М. Б., Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Гордієнко О. І., Барчук О. З. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів. *«Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України»*: матеріали науково-практичної

конференції присвяченої 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, Одеса, 6-7 грудня 2013 р. Одеса, 2013. С. 40–44.

7. Грошовый Т. А., Вронская Л. В., Денис А. И., Онышків О. И., Чубка М. Б., Мельник О. А., Барчук О. З., Коваль В. Н., Гордієнко О. И., Белей С. Я., Ежнед М. А. Создание твердых лекарственных форм на основе растительного и животного сырья. *Состояние и перспективы оптимизации и эффективности в фармакогнозии, технологии, клинике: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии*, Ярославль, сентябрь 2014 г. Ярославль, 2014. С. 9–18.

8. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Тригубчак О. В., Белей Н. М., Гордієнко О. І., Юр'єва О. О., Коваль В. М. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. *«Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи»*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2016. С. 339.

9. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Перспективи використання герані сибірської у медичній практиці. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2016. С. 96–97.

10. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Отримання сухого екстракту з трави герані сибірської та вивчення його технологічних властивостей. *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»*: матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, Харків, 14-15 листопада 2017 р. Харків: НФаУ, 2017. С. 62–63.

11. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Перспективи використання сухого екстракту трави герані сибірської в якості антимікробного засобу. *«Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності»*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Чернівці, 29 січня 2018 р. Чернівці: БДМУ, 2018. С. 117–118.

12. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності суміші сухих екстрактів трави *Geranium sibiricum* та *Geranium sanguineum*. «*Advances of science*»: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018. P. 69–72.

13. Гордієнко О. І. Отримання сухого екстракту з трави герані криваво-червоної та вивчення його технологічних властивостей. Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2018. С. 183–184.

14. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення кристалографічних властивостей та фракційного складу сухого екстракту трави *Geranium sibiricum*. «*Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*»: матеріали II науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 77.

15. Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Барчук О. З., Гордієнко О. І., Дарзулі Н. П., Мельник О. А., Козак І. В. Вивчення нових допоміжних речовин при створенні таблеток методом прямого пресування із екстрактів лікарських рослин. «*Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*»: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 76–77.

16. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В. Дослідження протизапальної дії фітосубстанції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. «*Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*»: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 263–264.

17. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку таблетованих фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. «*Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*»: збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої

90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, Львів, 28-29 вересня 2018 р. Львів: «Ліга-Прес», 2018. С. 222.

18. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження фармако-технологічних властивостей допоміжних речовин при створенні таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»*: матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, випуск 5, Харків, 23 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 111–114.

19. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Аналіз фармацевтичного ринку України фітопрепаратів вітчизняного виробництва. *«Хімія природних сполук»*: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 125–126.

20. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вибір оптимальних допоміжних речовин з метою створення таблеток на рослинній основі для місцевого застосування в ротовій порожнині. *«Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку»*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 вересня 2019 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2019. С. 255–256.

## SUMMARY

Hordiienko O. I. Development of the composition, technology and research of plant-based tablets for topical application in the oral cavity. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 «Technology of Medicines, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy». – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the development of the optimal composition, technology and research of the tablets based on extract of blood-red geranium herb and siberian geranium herb with essential oil of clary sage, which will have antifungal and antimicrobial action and may be applied topically in the oral cavity.

Available informational sources about on local treatment of diseases of the oral mucosa and throat are analyzed and summarized. It is established that at all stages of treatment it is necessary to use drugs with anti-inflammatory and antiseptic action.

The study includes the marketing researches of the Ukrainian market of herbal medicines that are used for local application in dentistry and ENT practice. As the result – only 30 % of drugs have the natural origin. Their range is monotonous and is represented mainly by medicinal plant raw materials and tinctures of local production. Other dosage forms can hardly meet the needs of consumers, as they took only 38,2 % of the total number of drugs the study covers. More than a half of them is imported. Such positions will be more expensive and less available for the consumer than Ukrainian herbal medicines.

The relevance of development and production of phytopreparations in the form of tablets for local treatment of the mucous membrane of the mouth and throat is substantiated. In order to identify the perspective medicinal plant raw materials as objects of study, information sources were analyzed and data on the use of blood-red geranium and siberian geranium, as well as essential oil of clary sage were summarized. In addition, the study

includes materials about the current state of production and research of tablet dosage forms, especially that types of tablets used in the oral cavity.

The general research methodology is presented, the characteristics of active substances and excipients are given. Methods and techniques for physico-chemical, pharmaco-technological, phytochemical, microbiological and pharmacological research are described, which allow to objectively assess the quality of experimental samples and the finished drug described. That allows us to assess the quality of drugs objectively.

The pharmaco-technological properties of crushed blood-red geranium and siberian geranium were studied, including fractional composition, weight loss during drying, bulk density before and after shrinkage, swelling and absorption coefficients in purified water and 50% ethanol. These indicators allowed to select the technological parameters for the process of extraction of this medicinal plant material. The optimal extraction modes were researched and established. The best extractant that provides the largest number of biologically active substances from herbs of both types of geraniums is 50% ethanol (vol./vol.).

The results of the development of the technology and research of dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium are presented. The method of multiple extraction with mixing of raw materials was used to obtain extracts. The obtained extracts were defended, filtered, evaporated in a foam evaporator and dried in a vacuum oven. Based on the experimentally proved results, technological schemes for obtaining dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium have been developed.

Physical and pharmaco-technological properties of dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium were covered (shape and particle size of extracts, fractional composition, fluidity, bulk density before and after shrinkage, angle of natural slope, weight loss during drying, resistance to crushing, ejection force). The results showed that these dry extracts have all the necessary technological properties to obtain tablets based on them by direct compression.

The study proves the antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory activity of the pharmaceutical composition based on dry extracts of siberian geranium and blood-red geranium with essential oil of clary sage in the ratio – 1:3:1,2. And for the presence of

antimicrobial and antifungal activity of this composition against all strains of microorganisms, it is necessary to ensure a minimum bactericidal concentration of 3.3 mg/ml. In addition, according to the classification of K. Sidorov the obtained pharmaceutical composition is classified as Vth class of danger – practically non-toxic substances.

We used the mathematical planning of the experiment to gain the results of research on the development of optimal composition and technology of tablets based on dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium with essential oil of clary sage for local treatment of diseases of the oral mucosa. During developing the composition of the tablets obtained by direct compression, in order to select the optimal excipients, we used as an experimental plan 5x5 hyper-greco-latin square of the fourth order. 30 excipients were studied, which are divided into 6 groups (factors) of 5 substances (levels) in each: sorbents, fillers, leavening agents, sugars, glidants, lubricants. The results of analysis of variance allowed us to select for a more detailed study some excipients that affected the most on the pharmaco-technological properties of powder mixtures for tableting and tablets based on them.

Analysis of variance of the results obtained using the desirability function, allowed to choose the best excipients, namely: neusilin UFL 2, neusilin US 2, MCC 102, MCC 200, croscarmellose sodium, pregeletinized starch, mannitol 60, ludipress, emcompress, magnesium stearate.

The influence of excipients on the properties of tableting masses and the main quality indicators of tablets based on dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium with clary sage essential oil were studied using the method of random balance, which studied 10 quantitative factors at three levels.

After analyzing the scattering diagrams, the composition of the dosage form was optimized for future tablets with plant extracts of siberian geranium and blood-red geranium with clary sage essential oil. Among the studied excipients remained the best, namely: neusilin US 2, croscarmellose sodium, mannitol 60, MCC 102, magnesium stearate. The average weight of tablets should be increased to 0.55 g.



Based on the results of the study of the influence of quantitative factors on the main pharmaco-technological parameters of tablets based on dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium with clary sage essential oil for further study, three excipients were selected, each was studied at five levels using symmetric rotatable composite plan of the second order.

The optimal composition of tablets based on dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium with essential oil of clary sage weighing 0.55 g: dry extract of blood-red geranium herb 0.0190 g, dry extract of siberian geranium herb 0.0064 g, essential oil of clary sage 0.0076 g, neusilin US 2 0.033 g, croscarmellose sodium 0.033 g, mannitol 60 0.055 g, MCC 102 0.3905 g, magnesium stearate 0.0055 g. The technological scheme of tablet production is developed.

Based on the study of the qualitative and quantitative composition of the active pharmaceutical ingredients of tablets with extracts of blood-red geranium and geranium geranium and clary sage essential oil, criteria for the quality of tablets are proposed.

The identification of geranium extracts in the developed tablets is proposed to be carried out by comparing the profile of thin-layer chromatography of the test solution of tablets with the chromatogram scheme, which contains common for both extracts marker substances: chlorogenic acid, isoquercitrin and myricitrin; blood-red geranium extract marker – rutin; markers of siberian geranium extract – unidentified hydroxycinnamic acid, which is manifested by a zone of blue fluorescence at the level of the rutin zone and unidentified flavonoid, which is manifested by an orange fluorescence zone with a relative (relative to rutin) mobility coefficient of 0.4.

An alternative way to identify geranium extracts in tablets is to compare the thin layer chromatography profile of the phenolic compounds obtained after hydrolysis with the scheme of the above chromatogram; mandatory identification markers are quercetin and kaempferol.

To identify the essential oil of clary sage, it is proposed to identify linalool and linalyl acetate in terms of its quantification by gas chromatography.

Quantitative indicators of the quality of the developed tablets suggest the content of the amount of flavonoids in terms of hyperoside and the content of linalyl acetate. To

determine flavonoids, a spectrophotometric technique is proposed, and some of its validation characteristics are studied. The content of linalyl acetate was proposed to be determined by gas chromatography, for this purpose the pharmacopoeial method of studying the chromatographic profile of the essential oil of clary sage was adapted. Quantitative criteria for the quality of the developed tablets are: the content of flavonoids from 0.64 mg to 0.86 mg and the content of linalyl acetate from 4.64 mg to 6.03 mg in terms of the average weight of the tablet. Also an additional quantitative additional criterion is also proposed – the content of essential oil: from 6.46 mg to 8.74 mg in terms of the average weight of the tablet. It is proposed to calculate its content through linalyl acetate.

Projects of technological regulations and quality control methods for extracts of blood-red geranium and siberian geranium, as well as for tablets with these extracts and essential oil of clary sage have been developed. They were tested in the conditions of production of JSC «Halychpharm» of corporation «Arterium».

The study of the quality indicators of the developed tablets lasted for 27 months that allowed us to offer their expiry date – 2 years.

Microbiological studies prove the antimicrobial and antifungal activity of tablets with extracts of blood-red geranium and siberian geranium with essential oil of clary sage. Experimental studies show that the antimicrobial effect of the developed tablets exceeded the effect of the comparison drug (tablets «Chlorophyllipt», Ltd. «Experimental Plant «GNCLS»).

Based on the results of the study of acute toxicity, the proposed tablets are classified as toxicity class Vth.

Key words: blood-red geranium herb, siberian geranium herb, plant extracts, sage clary essential oil, tablets, excipients, pharmaceutical technology, topical application in the oral cavity, mathematical planning of the experiment, specification, methods of quality control.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ                                                                                                                                                   | 23 |
| ВСТУП                                                                                                                                                                       | 24 |
| РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ГОРЛА (Огляд літератури) | 31 |
| 1.1 Деякі аспекти місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і горла                                                                                  | 31 |
| 1.2 Рослини роду Герань – перспективні джерела біологічно активних речовин                                                                                                  | 34 |
| 1.2.1 Герань криваво-червона ( <i>Geranium sanguineum L.</i> )                                                                                                              | 34 |
| 1.2.2 Герань сибірська ( <i>Geranium sibiricum L.</i> )                                                                                                                     | 37 |
| 1.3 Фармакологічна активність і застосування ефірної олії шавлії мускатної                                                                                                  | 42 |
| 1.4 Сучасний стан виробництва і дослідження лікарських препаратів у формі таблеток                                                                                          | 44 |
| Висновки до розділу 1                                                                                                                                                       | 52 |
| РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ’ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ                                                                                               | 54 |
| 2.1 Вибір загальної методології досліджень                                                                                                                                  | 54 |
| 2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин як об’єктів дослідження                                                                       | 56 |
| 2.2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів                                                                                                                   | 56 |
| 2.2.2 Характеристика допоміжних речовин                                                                                                                                     | 57 |
| 2.3 Методи досліджень                                                                                                                                                       | 57 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.1 | Методи фармако-технологічних досліджень лікарської рослинної сировини, сухих екстрактів та сумішей для таблетування                                                                                                                                                                                 | 58 |
| 2.3.2 | Методи оцінки показників якості таблеток                                                                                                                                                                                                                                                            | 61 |
| 2.3.3 | Методи якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у ЛРС, АФІ і в таблетках                                                                                                                                                                                                      | 62 |
| 2.3.4 | Мікробіологічні методи досліджень                                                                                                                                                                                                                                                                   | 66 |
| 2.3.5 | Біологічні методи досліджень                                                                                                                                                                                                                                                                        | 67 |
| 2.4   | Планування експерименту та обробка результатів досліджень                                                                                                                                                                                                                                           | 68 |
|       | Висновки до розділу 2                                                                                                                                                                                                                                                                               | 69 |
|       | <br>РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЛОР-ПРАКТИЦІ. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ І ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ОТРИМАНИХ ФІТОСУБСТАНЦІЙ | 71 |
| 3.1   | Аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці в Україні                                                                                                                                                                                           | 71 |
| 3.2   | Аналіз цінової кон'юнктури рослинних лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці в Україні                                                                                                                                                                         | 77 |
| 3.3   | Розробка технології одержання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської                                                                                                                                                                                                    | 80 |
| 3.3.1 | Визначення оптимальних умов екстрагування трави герані криваво-червоної і герані сибірської                                                                                                                                                                                                         | 80 |
| 3.3.2 | Фармако-технологічні дослідження трави герані криваво-червоної і герані сибірської, розрахунок технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування сировини                                                                                                                               | 87 |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.3 | Фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської                                                                                                                                           | 91  |
| 3.4   | Вивчення фармакологічної активності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії                                                                                                                                                    | 94  |
| 3.4.1 | Дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії                                                                                                                             | 94  |
| 3.4.2 | Дослідження протизапальної активності та гострої токсичності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії                                                                                                                           | 97  |
|       | Висновки до розділу 3                                                                                                                                                                                                                                           | 98  |
|       | <b>РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ</b>                                                                                                                            | 101 |
| 4.1   | Вибір раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині                                                                                                                                                 | 101 |
| 4.2   | Вивчення впливу кількісних факторів на основні показники якості таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині з використанням методу випадкового балансу                                                                                              | 121 |
| 4.3   | Розробка оптимального складу та технології таблеток для місцевого використання у ротовій порожнині                                                                                                                                                              | 129 |
|       | Висновки до розділу 4                                                                                                                                                                                                                                           | 135 |
|       | <b>РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ І РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТАМИ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ І ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ШАВЛІЇ МУСКАТНОЇ. ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ, СТАБІЛЬНОСТІ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ТАБЛЕТОК</b> | 138 |

|       |                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1   | Розробка методик ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів у таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної                                             | 138 |
| 5.2   | Розробка методики кількісного визначення флавоноїдів в екстрактах герані криваво-червоної і герані сибірської і у таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної | 147 |
| 5.3   | Розробка методики ідентифікації і кількісного визначення ефірної олії шавлії мускатної у розроблених таблетках                                                                                                          | 155 |
| 5.4   | Мікробіологічні дослідження таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині                                                                                                                                     | 159 |
| 5.5   | Дослідження специфічної активності таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині                                                                                                                              | 160 |
| 5.5.1 | Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності таблеток                                                                                                                                                        | 160 |
| 5.5.2 | Вивчення гострої токсичності таблеток                                                                                                                                                                                   | 161 |
| 5.6   | Встановлення термінів придатності таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині                                                                                                                               | 162 |
|       | Висновки до розділу 5                                                                                                                                                                                                   | 163 |
|       | ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ                                                                                                                                                                                                       | 165 |
|       | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ                                                                                                                                                                                              | 168 |
|       | ДОДАТКИ                                                                                                                                                                                                                 | 189 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти  
БАР – біологічно активні речовини  
ДР – допоміжні речовини  
ДФУ – Державна Фармакопея України  
ЛЗ – лікарський засіб  
ЛП – лікарський препарат  
ЛР – лікарська речовина  
ЛРС – лікарська рослинна сировина  
ЛФ – лікарська форма  
МБЧ – мікробіологічна чистота  
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза  
МКЯ – методи контролю якості  
МПЕ – математичне планування експерименту  
НТД – нормативно-технічна документація  
ОДТ – ородисперсні таблетки  
ПВХ – полівінілхлорид  
ПК – поліфенольний комплекс  
СОПР – слизова оболонка порожнини рота  
ТР – технологічний регламент  
ТШХ – тонкошарова хроматографія

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Останнім часом уже важко знайти дорослу людину, яка б не відчувала дискомфорт від захворювань СОПР та ротоглотки. На перший погляд несерйозні хвороби можуть давати в подальшому ускладнення на інші життєво важливі органи [2, 77, 82].

Оцінюючи місцеві зміни й загальні прояви хвороби, лікування повинно бути комплексним, тобто спрямованим на усунення етіологічного чинника, місцевого впливу на слизову оболонку і поліпшення загальних репаративних та імунобіологічних властивостей організму [82, 87].

Проте все більше уваги приділяється місцевим засобам, які чинять безпосередній вплив на збудника і усувають зміни, викликані перебігом запального процесу [53, 57, 87]. Дуже важливо, щоб препарат максимально вивільнявся із ЛФ саме у ротовій порожнині, забезпечуючи таким чином антимікробний, протигрибковий і протизапальний ефекти. Забезпечити ці вимоги може ЛЗ у формі таблеток. Так, дана ЛФ має безліч переваг на противагу іншим, а саме: зручність при застосуванні, точність дозування, висока компактність, портативність, стабільність, зручність транспортування [1, 33, 79, 81].

Зважаючи, що на фармацевтичному ринку України серед ЛЗ, які використовуються при захворюваннях СОПР та горла, 59 % становлять синтетичні препарати, а ті, що залишились, представлені, переважно ЛРС та настоянками вітчизняного виробництва, актуально було б розширити асортимент даної групи ЛЗ [24, 49]. Рослинні препарати, у порівнянні із синтетичними, містять природний комплекс БАР у найбільш доступних та легкозасвоюваних формах, вони малотоксичні, не мають, як правило, побічних ефектів, а також їх можна тривало застосовувати [45].

У зв'язку з цим, постає необхідність працювати над оновленням асортименту й виведенням на фармацевтичний ринок нових українських фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці.



**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Дослідження зі створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер державної реєстрації 01115U001530). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України від 25 лютого 2014 року, уточнено назву теми дисертації 25 травня 2021 року.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було наукове обґрунтування складу, розробка технології та дослідження таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого застосування в ротовій порожнині.

*Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:*

- проаналізувати та систематизувати дані наукової літератури щодо аспектів місцевого лікування захворювань СОПР і горла, а також перспективи використання у даній терапії трави герані сибірської та герані криваво-червоної у комбінації із ефірною олією шавлії мускатної;
- узагальнити дані літератури щодо сучасного стану виробництва і дослідження лікарських препаратів (ЛП) у формі таблеток, а саме для місцевого застосування у порожнині рота;
- навести характеристику використаних об'єктів та методів дослідження;
- провести маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо ЛЗ, які застосовуються в стоматології та ЛОР-практиці;
- вивчити фармако-технологічні властивості подрібненої трави герані криваво-червоної та герані сибірської, оптимізувати умови екстрагування основних БАР із цієї ЛРС;
- розробити технологію та дослідити фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської;

- вивчити антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну активність, а також гостру токсичність фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної;
- вивчити вплив ДР на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, використовуючи методи математичного планування експерименту (МПЕ);
- розробити оптимальний склад і технологію таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної;
- розробити методики якісного і кількісного аналізу БАР у запропонованих таблетках з метою розробки проекту методів контролю якості отриманого ЛЗ;
- вивчити і обґрунтувати умови зберігання та термін придатності досліджуваних таблеток;
- провести мікробіологічні і токсикологічні дослідження розроблених таблеток;
- апробувати у промислових умовах проекти ТР і МКЯ на розроблений препарат.

*Об'єкти дослідження.* Трава герані криваво-червоної, трава герані сибірської, ефірна олія шавлії мускатної, сухий екстракт трави герані криваво-червоної, сухий екстракт трави герані сибірської, ДР, експериментальні серії порошкових мас для таблетування і таблетки.

*Предмет дослідження.* Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження властивостей таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевої фармакотерапії захворювань СОПР та горла.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі завдань були використані наступні методи дослідження:

- методи оцінки фізичних та фармако-технологічних властивостей ЛРС, сухих екстрактів, мас для таблетування, до складу яких входили рослинні екстракти з ефірною олією та ДР (розмір і форма кристалів, фракційний склад, коефіцієнти набухання і поглинання, текучість, кут природного укосу, вільна насипна густина, густина після усадки, спресованість, втрата в масі при висушуванні);

- методи оцінки показників якості мас для таблетування (текучість, кут природного укосу, вільна насипна густина, густина після усадки) і таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, розпадання, стійкість до роздавлювання);
- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний та регресійний аналізи);
- фізико-хімічні методи ідентифікації та кількісного визначення БАР (ТШХ, абсорбційна спектрофотометрія, газова хроматографія);
- мікробіологічні та біологічні методи дослідження специфічної активності та токсичності.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше досліджено оптимальні умови одержання екстракту трави герані криваво-червоної, вивчено ступінь вилучення БАР в залежності від типу екстрагента та умов екстрагування. Вперше розроблено технологію одержання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і трави герані сибірської.

На підставі комплексних фармако-технологічних та фізико-хімічних результатів досліджень, за допомогою методів МПЕ, а саме гіпер-греко-латинського квадрату, методу випадкового балансу та регресійного аналізу, вперше теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний якісний та кількісний склад таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, для місцевого лікування захворювань СОПР та горла. Вивчено вплив різних груп ДР на фармакопейні показники якості мас для таблетування та розроблених таблеток.

Досліджено показники якості розроблених таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, розроблено методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин, на основі досліджень стабільності встановлено умови та термін зберігання запропонованих таблеток.

Вивчено та встановлено антимікробну і протигрибкову активність таблеток, до складу яких входять сухі екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної.

Наукова новизна досліджень підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії» № 131363 від 10.01.2019 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено і запропоновано для практичної фармації антимікробний, протигрибковий ЛЗ у формі таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого лікування захворювань СОПР та горла.

Розроблено проекти МКЯ та ТР на екстракти трави герані криваво-червоної і герані сибірської, а також на таблетки з дайними екстрактами та ефірною олією шавлії мускатної, які було апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджено у навчальний процес кафедр: фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 16.03.2021); аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 09.03.2021); технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 11.03.2021); фармації ННІ післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (акт впровадження від 05.04.2021); заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 08.04.2020); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 31.03.2021).

**Особистий внесок здобувача.** Автором здійснено пошук та аналіз даних літератури щодо перспективи створення таблетованої ЛФ з рослинної сировини для місцевого лікування захворювань СОПР та горла. Розроблено технологію одержання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і трави герані сибірської. Досліджено

та обрано найефективніше співвідношення компонентів у фармацевтичній композиції з сухими екстрактами трави герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної. Проведені фармако-технологічні та фізико-хімічні дослідження властивостей трави герані криваво-червоної і трави герані сибірської, їх сухих екстрактів, а також отриманих мас для таблетування на їхній основі з ефірною олією шавлії мускатної та різними ДР. Досліджено основні показники розроблених таблеток. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад та раціональну технологію таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і трави герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної. Узагальнено та статистично оброблено експериментальні дані досліджень. Розроблено проекти МКЯ і ТР на дані таблетки. Проаналізовано та узагальнено результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (Т. А. Грошовим, Л. В. Вронською, О. В. Покришко, Л. В. Бензелем, І. Л. Бензелем, М. Б. Демчук, О. А. Мельник, Н. П. Дарзулі, С. Я. Белей, Н. М. Белей, І. В. Козак, А. І. Денис, О. З. Барчук, В. М. Ковалем, М. Б. Чубкою, О. І. Онишків, С. І. Климнюком, М. А. Ежнед, С. М. Гурєвою, О. В. Тригубчак, О. О. Юр'євою, Л. М. Рибак, Ю. А. Равлів) вказано у тексті дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлено на наступних науково-практичних конгресах, конференціях та з'їздах: XVI, XVII і XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2012, 2013, 2018), III науково-практична конференція з міжнародною участю (Харків, 2012), V, VI і VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013, 2016, 2018), науково-практична конференція присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013), науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-літтю кафедри фармакогнозії і фармацевтичної технології Ярославської державної медичної

академії (Ярославль, 2014), VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016), III Міжнародна науково-практична інтернет конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017), науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018), міжнародна наукова конференція «Advances of science» (Чехія, Карлові Вари – Україна, Київ, 2018), II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2018), науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження проф. Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження проф. О. Л. Грома «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (Львів, 2018), VII науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2018), V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019), науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 34 наукових праць, у тому числі 13 статей у фахових журналах (2 статті у міжнародних наукових виданнях, одна з яких індексується у базі Scopus), 1 патент на корисну модель, 20 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та 19 додатків (56 с.). Робота ілюстрована 25 таблицями і 50 рисунками. Список використаної літератури містить 190 джерел, з них 87 кирилицею і 103 латиницею.

# **РОЗДІЛ 1**

## **ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І ГОРЛА (Огляд літератури)**

СОПР та горла – це перший бар’єр на шляху інфекції. Часті гострі запалення можуть призвести до незворотних порушень в структурі слизової, зниження місцевого імунітету та перейти у хронічну форму, тому що слизова оболонка стане більш вразливою до дії бактерій, вірусів. Небезпечними наслідками хронічних запалень слизової рота та горла є тяжкі ускладнення з боку серця, суглобів, нирок, легень, які виникають при невчасній або неправильній допомозі [49, 86]. Тому багато аспектів даних захворювань потребують подальшого вивчення, деталізації й конкретизації з метою розроблення ефективних методів і засобів лікування та профілактики цих хвороб [82].

### **1.1 Деякі аспекти місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і горла**

Ураження СОПР і горла посідають особливе місце серед захворювань у стоматології та ЛОР-практиці. Науковці і практичні лікарі приділяють їм підвищену увагу, що пов’язано зі значною частотою захворювань, великою різноманітністю їх форм, широким спектром етіологічних чинників і доволі складним, а в багатьох випадках не досить ясным патогенетичним механізмом цих уражень [34, 49, 59].

Найбільшою групою захворювань СОПР, з якими лікар-стоматолог стикається повсякденно, є так званий самостійний стоматит. Сюди належать хвороби, що первинно уражають тільки СОПР. Ці ураження розвиваються переважно внаслідок дії на слизову оболонку певних зовнішніх та внутрішніх чинників. Наприклад, під впливом механічної, фізичної, хімічної травми або внаслідок дії інфекційних збудників (віруси, бактерії, гриби тощо) [77].

Останнім часом помітно зросла роль різних алергенів у виникненні захворювань слизової оболонки через вплив негативних чинників, пов'язаних з урбанізацією, загальними екологічними порушеннями, дією різних місцевих подразників. Значну групу уражень СОПР представляє симптоматичний стоматит, виникнення якого пов'язане із загальними хворобами людини (ураження травного каналу, захворювання крові, ендокринної системи, гіповітамінози тощо) [57, 82].

Доволі часто зміни СОПР виникають і розвиваються як обов'язкова ознака захворювання. Такі стоматити одержали назву синдромів. Виникнення і розвиток синдромів пов'язані з ураженням окремих органів і систем організму, що, крім загальних проявів, супроводжується різними змінами окремих ділянок слизової оболонки [82].

Запальні захворювання глотки, в свою чергу, поділяють у зв'язку з переважним ураженням її слизової оболонки або мигдаликів. Запальний процес слизової оболонки глотки визначають як фарингіт (гострий або хронічний); захворювання лімфоїдних утворень глотки (у більшості випадків піднебінних мигдаликів) – як тонзиліт, котрий також може бути гострим (ангіна) або хронічним [59].

Незважаючи на велику різноманітність уражень СОПР та горла, їх розвиток, як і інших захворювань людини, підпорядкований єдиним загальнобіологічним законам. При виникненні патологічних процесів спостерігаються явища запалення, різні дистрофічні порушення чи розвиток пухлин [57].

Головною умовою місцевого лікування є усунення впливу різних подразників. Насамперед воно передбачає обов'язкове проведення санації порожнини рота і горла. Також, паралельно з лікуванням захворювання слизових оболонок, проводять лікування карієсу та його ускладнень, назначають інгаляції, пульверизацію. Не менше значення у період захворювання має раціональний гігієнічний догляд за ротовою порожниною [53, 57, 59, 82].

Проте найважливішим і найвідповідальнішим заходом є вибір методу фармакотерапії того чи іншого захворювання СОПР і горла, що неможливо без обізнаності лікаря з арсеналом сучасних ЛЗ та їх фармакотерапевтичними властивостями [53, 57, 77, 82].



Місцеве лікування захворювань слизової оболонки розпочинають з рясних полоскань порожнини рота і горла лужними розчинами, різними антисептиками, ЛЗ рослинного походження. За наявності уражень СОПР і горла з порушенням її цілісності виникає потреба в обволікаючих засобах [2, 34, 45, 53, 59, 77, 86, 87].

Для впливу на патогенну мікрофлору застосовують наступні групи антисептиків: катіонні детергенти похідні бігуаніду, оксигенувальні агенти, галогени, четвертинні амонієві сполуки, слабкі кислоти, слабкі основи, фенольні сполуки, сполуки важких металів, барвники, продукти переробки нафти, синтетичні бальзами, фториди, препарати рослинного походження [2, 34, 45, 53, 86].

На етапі проведення протизапальної терапії потрібно використовувати протизапальні засоби стероїдної та нестероїдної природи, які часто поєднують з антибактеріальними препаратами. З цією метою також використовують препарати рослинного походження у вигляді відварів, настоянок, які справляють не лише протизапальну, а й антибактеріальну, в'язучу, стимулюючу дію. Це призводить до зменшення кровоточивості, запалення, зниження больової чутливості. Вони відрізняються від інших медикаментів відсутністю антигенних властивостей [2, 49, 77, 86-87].

Для прикладу настойка календули виявляє антисептичну, протизапальну та слабку знеболювальну дію. Сальвін із листя шавлії справляє протизапальну і дубильну дію, його застосовують для зрошень, промивань пародонтальних кишень. Ромазулан, який містить екстракт і ефірні олії ромашки, має протизапальні та дезодорувальні властивості. У разі гострих запальних та загостренні хронічних запальних процесів показане використання настоянки календули, чистотілу, шавлії, софори японської, звіробою, листя кропиви тощо [45, 49, 87].

Рослинні препарати застосовують для безпечного лікування дітей за різними методами: полоскання порожнини рота і горла, ротові ванночки, зрошення ротової порожнини та пародонтальних кишень, аплікації, інстиляції, ясенні пов'язки [45, 59].

Для стимуляції процесів репаративної регенерації застосовують засоби стимулювальної терапії, біогенні стимулятори, імуномодулятори, препарати з анаболічною активністю та вітамінні препарати [2, 45, 86].

На етапі стимуляції епітелізації потрібно використовувати кератопластичні і кератолітичні препарати [82, 86].

Отже, на всіх етапах лікування захворювань СОПР і горла використовують антисептичні засоби різних груп [77, 86-87], тому пошук альтернативних ЛЗ, особливо на рослинній основі, є як ніколи актуальним. До рослин, що у комплексі володіють антибактеріальною, протигрибковою, противірусною і протизапальною дією можна віднести герань криваво-червону та герань сибірську [14, 22-23, 27-28, 58, 66-67, 132, 152, 162].

## 1.2 Рослини роду Герань – перспективні джерела біологічно активних речовин

### 1.2.1 Герань криваво-червона (*Geranium sanguineum* L.)

Герань криваво-червона – це багаторічна трав'яниста рослина заввишки 25-50 см. Листкові пластинки округлі або нирковидні, 1,5-3,5 см завдовжки, 3-5,5 см завширшки, майже до основи (5)7-роздільні. Прилистки яйцевидні або ланцетні. Квітконоси 1-квіткові. Чашолистки широкоеліптичні. Пелюстки обернено-серцевидні, криваво-червоні. Частки плода – стеригми розсіяно-волосисті. Цвіте у червні-липні [47, 124].

При мікроскопічному дослідженні порошку трави герані виявлено одноклітинні трихоми, кристали оксалату кальцію, прорихи аномоцитного типу, фрагменти ксилеми та епідермісу з неправильною формою клітин [56, 124].

В природі ареал виду охоплює Європу, Кавказ, Західний Сибір. Географічне поширення та місцезростання в Україні – це лісові та лісостепові райони, гірський Крим, зрідка в степових районах. Часто зростає в світлих листяних, хвойних та мішаних лісах, на галявинах та узліссях [84].

Проведений дослідниками фітохімічний аналіз поліфенольного комплексу (ПК) із коренів герані криваво-червоної показав наявність дубильних речовин, флавоноїдів, катехінів та проантоціанідинів. Визначення індивідуальних сполук за

допомогою хроматографічних методів показало, що присутні також флавоноїди (аглікони та глікозиди: кверцетин, кверцетин-3-О-галактозид, морин, мірицетин, кемпферол, рамназин, ретузин і апігенін), фенольні кислоти (кавова, елагова, хінна і хлорогенова), галотаніни і катехіни [84, 116, 138, 189]. Також встановлено структуру основної речовини ПК рослини – 1,3-біс-О-дигалоїл-2-О-галоїл-4,6- (гексагідроксидифеноїл)- $\beta$ -D-глюкоза [187].

Методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у траві герані криваво-червоної визначено наступні фенольні сполуки: кафтарову і кофеїнову кислоти, гіперозид, ізокерцитрин, рутин, кверцитрин, кверцетин, кемпферол [113]. Також встановлено наявність амінокислот, 90 % сумарного вмісту яких становлять – треонін, аргінін, тирозин, цистеїн, валін, фенілаланін, лейцин [73].

Порівнюючи кількісний вміст елагової кислоти у траві та кореневищах герані встановлено, що вміст вільної, зв'язаної та відповідно сумарний вміст елагової кислоти вищий у траві, ніж у кореневищах, так само як і вміст вільної та зв'язаної галоїлової кислоти [75].

Газовий хромато-мас-спектрометричний аналіз ефірної олії квіток герані криваво-червоної призвів до виявлення 77 різних компонентів, що становить 90,59 % від загальної кількості олії. Ефірна олія містила високий відсоток групи монотерпенів та сесквітерпенів. Домінантними компонентами були 1-феніл бутанон, ліналоол, бензиловий спирт,  $\alpha$ -кадинол, глобулол та віридифлорол. Крім того, були виявлені незначні кількості наступних речовин: пулегон, епі- $\alpha$ -кадинол, терпінен-4-ол, гермакрен А та параметил анізол [132]. Загальна кількість фенолів ефірної олії із квітів герані коливається від 54,43 до 88,25 мкг/мл [163].

Також встановлено, що полісахариди надземної частини герані криваво-червоної представлені 4 фракціями: водорозчинним ПК (5,74 %), пектиновими речовинами (7,24 %), геміцелюлозою А (1,1 %) і Б (2,28 %). Методом хроматографії на папері ідентифіковано глюкозу, галактозу, ксилозу, рамнозу і галактуронову кислоту [3].

Аналіз мінерального складу показав, що в траві герані міститься 35 біоелементів (молібден, мідь, марганець, барій, кобальт, хром, цинк, ванадій, арсен, вісмут, свинець, ртуть, олово, срібло, талій, цирконій тощо) [3].

Встановлено, що препарати з герані криваво-червоної мають в'яжучу, протизапальну, ранозагоювальну і кровоспинну дію, а також властивість розчиняти відкладення солей при сечокам'яній хворобі [84]. У народній медицині застосовують при бронхіті, туберкульозі легень, діареї, ентероколіті, дизентерії, при запальних процесах та гнійниках в порожнині рота і горла, для лікування злоякісних пухлин і шкірних захворювань, болях в суглобах, ревматизмі, подагрі [13, 123, 134, 138, 179, 187].

ПК, виділений з герані криваво-червоної гальмує розмноження вірусів грипу типу А і В *in vitro*, *in vivo* та захищає мишей від смертності при експериментальному інфікуванні грипом [101, 103, 105, 111, 134, 136, 151, 156, 161, 167-168, 170-172, 179, 187-188].

Так, застосування ПК герані зменшує пошкодження легеневої тканини [116, 136, 189] та має сильну антиоксидантну, антимуtagenну та антирадикальну дію [89, 101, 151].

Водний екстракт з коренів герані криваво-червоної суттєво гальмував реплікацію вірусу простого герпесу типу 1 і 2. У вищих концентраціях препарат демонстрував сильну інактивуючу активність позаклітинних вірусів [103, 105, 123, 138, 151, 167]. ПК також пригнічує відтворення вірусу простого герпесу *in vitro* [101, 188].

Етанольний екстракт кореня герані показав широкий спектр антимікробної дії, а також профілактичний ефект проти шкідливого впливу радіації [123, 138]

Ефірна олія квіток герані криваво-червоної має значну антиоксидантну [84] та антибактеріальну активність [163]. До впливу олії є чутливими *Micrococcus flavus* та *Aspergillus fumigatus* [132, 162].

В іншому дослідженні було повідомлено, що поліфенольний екстракт герані криваво-червоної мав антибактеріальну дію проти *S. aureus* та протигрибкову активність проти *C. albicans* [155, 167]. Крім того, екстракт трави має бактерицидну

дію відносно умовно патогенних штамів, таких як *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* [54, 163].

Траву герані криваво-червоної, завдяки високому вмісту амінокислот, можна розглядати як профілактичний і підтримуючий засіб після перенесення інсульту [73]. При введенні екстракту трави герані криваво-червоної титр аглютининів у терапевтичній дозі та 5-ти разовій терапевтичній дозах виявився вищим у порівнянні з контролем, що вказує на імуностимулюючі властивості рослини [74]. Екстракт герані криваво-червоної у рівних співвідношеннях з екстрактами астрагалу солодколистного, грабельків звичайних та ластівню звичайного виявляв знеболюючу дію лише при повторному введенні проти термічного подразнення [183].

Розроблені таблетки для застосування в ротовій порожнині, у склад яких входить сухий екстракт герані криваво-червоної разом із екстрактами інших видів герані. Вони використовуються для лікування мікозів у роті, молочниці або кровотеч, включаючи кровотечу через дефіцит вітаміну С, запалення ясен [94, 124].

### 1.2.2 Герань сибірська (*Geranium sibiricum* L.)

Герань сибірська – це дворічна або багаторічна трав'яниста рослина, заввишки 20-60 см. Стебло висхідне, розгалужене. Листки невеликі, пальчаторозсічені, діаметром 1,5-5 см. Прикореневі листки 5-7-лопатові. Прилистки ланцетні, шкірясті. Квітконіжки тонкі. Пелюстки оберненояйцеподібні, цілісні, білі або блідо-рожеві. Плоди – овальні стеригми; насіння лінійно-точкове. Цвіте герань сибірська в червні-липні, а плодоносить у липні-вересні [14].

Герань сибірська поширена в європейській частині Росії, Західній та Східній частині Сибіру, на Далекому Сході, в Середній Азії, в Південній Америці. В Україні найбільшою сировинною базою характеризуються Закарпаття, Західне і Правобережне Полісся та Лісостеп, Західноукраїнські ліси [10, 14].

Герань росте на берегах річок, озер, пустирях, узліссях; зустрічається на полях, в парках. Як бур'ян зустрічається вздовж доріг, на залізничних насипах і полях. Як рослинну сировину рекомендують використовувати траву і кореневища з коренями

герані сибірської. Термін придатності сировини: трави – 2 роки, а кореневищ з коренями – 3 роки [14].

Для трави герані сибірської розроблені числові показники якості сировини, які включають: вміст суми флавоноїдів у перерахунку на цинарозид не менше 2,5 %; екстрактивні речовини, вилучені спиртом етиловим 50 % не менше 35 %; вміст загальної золи не більше 14 %; вміст золи, не розчинної в 10 % кислоті хлоридній, не більше 1 %; вологість не більше 13 % [61].

Літературні дані і дослідження науковців свідчать, що хімічний склад герані сибірської представлений великим спектром БАР переважно фенольної природи. Так, у підземній частині рослини вміст дубильних речовин змінюється від 6,05 до 30,0 %, а у надземній – від 1,1 до 25,3 %. Кількість флавоноїдів у траві рослини становить 0,47-0,9 %. В підземній частині герані сибірської знайдений танін (4,7 %) та гераніїн (0,87 %). Листя містить 20,3 % таніну, в стеблах його кількість є значно нижчою (3,8 %) [43, 65]. Також герань сибірська має більший вміст вільної елагової кислоти на початку вегетації у траві та зв'язаної елагової кислоти у кореневищах. У фазу масового цвітіння спостерігається вищий вміст вільної елагової кислоти у траві герані порівняно з кореневищами, а зв'язаної елагової кислоти у кореневищах виявилось більше, ніж у траві [75].

Дослідження кількісного вмісту поліфенольних сполук показало, що в траві герані сибірської в перерахунку на суху сировину їх міститься  $(10,72 \pm 0,23)$  % (перманганатометричне титрування) та  $(5,47 \pm 0,05)$  % (метод спектрофотометрії), а в коренях відповідно –  $(3,16 \pm 0,11)$  % та  $(2,42 \pm 0,04)$  % [68, 72].

За допомогою ВЕРХ у траві герані сибірської досліджено, що вміст галлової кислоти до гідролізу становить 0,18 %, елагової кислоти – 0,35 %, кверцетину – 0,0007 % і рутину – 0,28 %. Після гідролізу кількість БАР збільшується через присутність у траві герані комплексів корилагіну і гераніїну. Вміст галлової кислоти при цьому становить – 0,50 %, елагової кислоти – 0,75 %, кверцетину – 0,02 %. Після гідролізу рутин не був виявлений у випробуваних зразках. Вміст катехіну у траві герані сибірської становить 0,071% [69].

Використовуючи методи хроматографічного та спектрального аналізу, у траві герані сибірської ідентифіковано ряд сполук фенольної природи: галову, ферулову, бурштинову, неохлорогенову та коричну кислоти, дигідрокверцетин, кверцетин, лютеолін-7-глюкозид, лютеолін, катехін, епікатехін, епікатехінгалат, кумарин, дикумарин і 7-О-метоксикумарин [5, 7, 10, 72].

Встановлено, що з речовин кумаринової природи найбільше міститься дикумарину, з флавоноїдних сполук – лютеоліну і його 7-глюкозид, з фенолокислот переважає галова кислота, а з похідних дубильних речовин – епікатехін у перерахунку на загальний вміст фенольних сполук [5, 10, 14, 72].

Разом з основними діючими речовинами з трави герані сибірської виділено вітамін С, каротиноїди, та нову сполуку – етил бревифолінкарбоксилат, який певною мірою проявляє антибактеріальну активність [14, 10].

З використанням методу спектрофотометрії в траві досліджуваної рослини визначено спирторозчинні моносахариди ( $3,32 \pm 0,05$ ) % у перерахунку на глюкозу), а також водорозчинні полісахариди ( $1,76 \pm 0,03$ ) % у перерахунку на галактозу). Сума пектинових речовин у траві герані сибірської дорівнює ( $8,54 \pm 0,10$ ) % у перерахунку на галактуронову кислоту. Щодо кількісного вмісту суми геміцелюлоз, то їх кількість становить ( $5,66 \pm 0,05$ ) % у перерахунку на галактозу [71].

Переважаючими моноцукрами у водорозчинному полісахаридному комплексі є галактоза і арабіноза, серед пектинових речовин головна – галактуронова кислота, основою геміцелюлоз А і Б є ксилоза [6].

При дослідженні трави герані сибірської зібраної в різних місцях зростання і в різні фази вегетації було встановлено наявність 29 вільних амінокислот, з яких 8 незамінні. Основними з них є аргінін, треонін, серин, валін, тирозин, ізолейцин та фенілаланін [4, 44, 73]. Сумарний вміст вільних амінокислот становить близько 7,7 мг/г. Основний внесок серед накопичених вільних амінокислот вносять аспарагін і пролін [55].

Використовуючи метод перегонки з водяною парою, визначено вміст ефірної олії в траві герані сибірської, який становить 0,06 %. Вона являє собою легко рухливу рідину жовтуватого кольору з приємним специфічним запахом [60].

Методами хроматографії та спектрометрії у траві герані сибірської ідентифіковано більш ніж 60 летких сполук, а у кореневищах – 42, з яких 11 є спільними для обох зразків досліджуваної сировини. Сумарний вміст летких сполук вищий у кореневищах рослини і становить – 289 мг/кг, у траві він досягає 161,1 мг/кг [70]. Специфічні леткі сполуки, які знайдено у траві герані сибірської це – сабінілацетат, гермакрен D, 2-метокси-4-вінілфенол, тетракозан [165].

З-поміж індивідуальних компонентів у траві герані сибірської домінує сквален, гексафарнезилацетон, каріофіленоксид, гераніол, гексакозан, фітол і пальмітинова кислота. У кореневищах з коренями найвищий вміст серед виявлених летких сполук припадає на жирні кислоти (пальмітинову, нонанову, пентадеканову), геранілацетон і фенілацетальдегід. Також сировина містить терпени та терпеноїди –  $\alpha$ -терпінеол, цитронелол, пара-цимен-7-ол, карвон,  $\beta$ -каріофілен, гермакрен тощо [60, 70].

Спектрофотометричним методом в траві герані сибірської визначено кількісний вміст каротиноїдів, що складає  $2,59 \pm 0,12$  мг% [4].

Використовуючи біохімічну реакцію гемаглютинації у кореневищі герані сибірської встановлено вміст лектинів, титр яких дорівнює 27 [166].

У народній медицині герань сибірська використовується для лікування запалення кишечника, раку та дерматиту. Настій і відвар трави та кореневищ із коренями у співвідношенні 1:20 застосовують як в'язучий, гемостатичний засіб при проносах та різних кровотечах, а також при безсонні, лихоманці, простудних захворюваннях, епілепсії. Зовнішньо відвар ефективний у вигляді примочок при екземі. Іноді його застосовують при ерозії шийки матки у вигляді спринцювань і внутрішньо, а також при маткових кровотечах і тривалих місячних [10, 14, 76, 99]. Крім того, екстракт герані сибірської сприяє росту волосся *in vitro* та *in vivo* [131].

У тибетській медицині у вигляді настоїв та відварів герань сибірську використовували для лікування запалення легень, при кон'юнктивітах. В індійській медицині екстемпоральні засоби вказаної рослини застосовують як в'язучий, ранозагоювальний, і сечогінний засіб. На Сахаліні і в Японії відвар трави приймають при застуді, бері-бері, вовчаку, хворобах серця, запаленні яєчок, а сік – для обмивання ран і пухлин [10]. У Перу відвари з підземної частини рослини також використовують



в онкології, а у Кореї і Болгарії – для лікування кишкового запалення, діареї, хвороб шкіри, інфекційних та онкологічних захворювань [54, 131, 190].

Основні діючі речовини герані – геранін, корилагін та галова кислота проявили протівірусні, гепатопротекторні та гіпотензивні властивості, а також вони інгібують ксантиноксидазу [99-100, 102, 117]. Глікопротеїн, виділений з герані сибірської, виявив антиоксидантну і проліферативну активність [153, 177].

Після проведення мікробіологічних досліджень водного та водно-спиртового витягів з трави герані сибірської було встановлено їхню помірну антимікробну та виражену фунгістатичну дію [58]. А гераніол, який в значній кількості міститься в траві герані сибірської, показав високу протигрибкову активність проти *Candida albicans* [137].

Спиртовий екстракт герані сибірської володіє антирадикальною активністю [85], а метанольний має антимікробну дію відносно 15 штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій [96, 119].

Також встановлено, що екстракт трави герані сибірської справляє стимулюючий вплив на гуморальну ланку імунітету, а у дозі 1/10 від LD50 викликає помірний антигіпертензивний ефект [14].

Дослідження анальгетичної та протизапальної дії екстракту трави герані сибірської показав його високу антиноцицептивну активність на моделі «оцтово-кислих корчів» та низьку протизапальну активність на моделі карагенінового запалення [66-67].

В інших дослідженнях спиртовий екстракт герані сибірської зменшує експресію гена інтерлейкіну-1 $\beta$  і циклооксигенази-2. У цьому випадку його можна використовувати як потужний протизапальний засіб при запальних алергічних захворюваннях [178]. Герань сибірська регулює запальну реакцію, стимульовану форбол-12-міристан-13-ацетат з йонофором кальцію A23187, в тучних клітинах людини [98].

Високий вміст амінокислот дозволяє розглядати траву даної рослини як потенційне джерело створення біологічно активних добавок. Вони можуть бути корисними хворим на гіпертонічну хворобу серця для запобігання інфаркту або

інсульту, для нормалізації обміну речовин, прискорення одужання після операцій, зниження рівня холестерину крові і запобігання розвитку атеросклерозу, а також як імуностимулюючий засіб [4, 73].

Можна зробити висновок, що герань сибірська та герань криваво-червона – це рослини з великим ареалом поширення, достатньою сировинною базою, багатим різноманітним хімічним складом та широким спектром фармакологічної дії.

### 1.3 Фармакологічна активність і застосування ефірної олії шавлії мускатної

Шавлія мускатна (*Salvia sclarea* L.) вважається однією з найбільш великих представників роду *Salvia* L., який нараховує понад 700 видів [107]. Це дво- або багаторічна трав'яниста рослина заввишки до 100 см, з чотиригранними стеблами. Листя прості черешкові, широко яйцеподібні, розміщені навхрест супротивно. Суцвіття мають 4-6 квіток з двогубим віночком, які можуть бути фіолетовими, бузковими або білими. Плід складається з чотирьох однонасінних горішкоподібних часток [46].

Згідно фармакопейної статті, ефірну олію шавлії одержують методом перегонки з водяною парою зі свіжих або висушених квітучих пагонів. За описом – це рідина, безбарвна, зазвичай блідо-жовтого кольору, яка має характерний запах [35, 109]. Хімічний склад олії шавлії визначався різними вченими за допомогою аналізу методом газової хроматографії. На сьогоднішній день ідентифіковано понад 120 сполук, що складають 93,26-99,53 % від загального вмісту ефірної олії [46, 107-109, 150, 176].

Основні компоненти ефірної олії шавлії мускатної це – ліналілацетат, ліналоол, гермакрен D, гераніол,  $\alpha$ -терпінеол, склареол,  $\alpha$ -пінен, 1,8-цинеол, лімонен, геранілацетат,  $\beta$ -мірцен,  $\beta$ -осімен,  $\beta$ -каріофілен і  $\beta$ -терпінеол [107-109, 150, 175-176].

Склареол, ліналоол та ліналілацетат були визначені як активні компоненти ефірної олії шавлії мускатної. Склареол інгібував усі перевірені бактерії (*Bacillus subtilis*, *Xanthomonas euvesicatoria*, *Arabidopsis*, *Pseudomonas syringae* pv. *Maculicola*, *Aliivibrio fischeri*), ліналоол виявляв антибактеріальний ефект проти всіх

грамнегативних випробуваних штамів, тоді як ліналілацетат лише проти *Xanthomonas euvesicatoria* та *Aliivibrio fischeri* [150].

В тестах, що базуються на методі серійного розведення, ефірна олія виявляє фунгіцидну активність проти родів грибів *Aspergillus*, *Penicillium* і *Fusarium*, а також проти *Trichoderma viride*, *Mucor mucedo*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Cladosporium cladosporioides*, *Trichophyton menthagrophytes*. Найбільш чутливими мікроміцетами були *C. fulvum*, *A. pullulans*, *A. alternate*, *P. helianthi* і *P. macdonaldii* [107-108].

Було досліджено антимікробну активність ефірної олії *S. sclarea* проти *Escherichia coli*, *S. aureus* та *Candida albicans* [97, 109].

Ефірна олія шавлії мускатної виявляє антиоксидантну, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, протималарійну, антихолінестеразну та протівірусну дію [46, 97, 107, 109-110, 176]. Олія *Salvia sclarea* показала значний протизапальний ефект і помірну анальгетичну дію [143].

Після системного введення ефірна олія шавлії мускатної мала депресивну дію на ЦНС у мишей та гідрохлоретичний ефект у щурів. Інші дослідження продемонстрували також хорошу протизапальну активність у щурів, периферичну анальгетичну дію у мишей та місцеву протизапальну активність у слизовій оболонці свиней. Ця ефірна олія має антимікробні властивості проти деяких штамів людського патогену. Дослідження *in vitro*, проведені на основі мукоадгезивних препаратів, показали здатність компонентів олії проникати через слизову оболонку рота. Це може бути цікаво для місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки рота, часто пов'язаних з мікробними інфекціями [158].

Екстракт рослини *Salvia sclarea* L. виявляв значну антимікробну та антибіоплівкову активність *in vitro* щодо *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* та *Candida krusei* [143].

В ароматерапії шавлія мускатна використовується як хороший релаксant при стресах, астмі, а також під час проблем з травленням та менструацій. Ефірна олія

шавлії мускатної використовується як антидепресант, антисептик, антиспазмолітик, вітрогінний засіб та афродизіак [108].

З лікувальною метою сировину шавлії мускатної застосовують при карієсі, пульпіті, нирково-кам'яній хворобі, лихоманці, для поліпшення травлення, при гострих респіраторних захворюваннях, для лікування кашлю, тахікардії, при виразці шлунку, головному болю, епілепсії, для ванн і аплікацій при поліартриті, остеомієліті, деформуючому артрозі, трофічних виразках, у комплексному лікуванні псоріазу [46].

#### 1.4 Сучасний стан виробництва і дослідження лікарських препаратів у формі таблеток

При створенні нового ЛП важливим етапом є вибір ЛФ, яка б відповідала усім вимогам, що до неї висуваються як технологіями, так і споживачами. Серед відомих ЛФ найпоширенішими є таблетки, які уже тривалий час займають провідне у більшості фармакотерапевтичних групах [79].

Таблетки мають ряд переваг: належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, точність дозування, портативність, можливість нанесення захисних оболонок, поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших ЛФ, регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин (ЛР). Однак слід вказати і негативні властивості, до яких відносять: повільну терапевтичну дію порівняно з іншими ЛФ; неможливість введення хворим, що знаходяться в непритомному стані; при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розкладання; окремі ЛП утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть спричинити сильне подразнення слизових оболонок [42].

Першим етапом розробки складу і технології ЛП у формі таблеток є вивчення фізичних, хімічних і технологічних властивостей як самих лікарських і ДР, так і їх сумішей. Необхідно дослідити кристалічну форму і розмір частинок, сипучість, насипну густину до і після усадки, гігроскопічність, компактність та спресованість, оскільки фізичні та технологічні властивості маси для таблетування тісно

взаємопов'язані між собою і певним чином можуть впливати на процес пресування та отримання якісних таблеток. Дані властивості мають визначальне значення при виборі схеми виробництва таблетованого препарату [79].

Як ДР використовуються речовини, які є фармакологічно індіферентними, хімічно інертними, технологічно ефективними, не мають шкідливого впливу на організм, не погіршують якість таблеток при виготовленні, транспортуванні, зберіганні і вживанні. На сьогодні існує широкий асортимент (близько 6000 найменувань) ДР, які використовуються при виготовленні таблеток. Вони відіграють різну роль у таблетованих препаратах, наприклад: наповнювачів, розпушувачів (дезінтегратори), антифрикційних (ковзкі, змащувальні) речовин, коригентів смаку і запаху, регуляторів динаміки вивільнення ЛР, барвників тощо. Однак чіткого їх розподілу на групи немає, оскільки одні і ті ж речовини можна віднести до декількох груп одночасно [50].

Для отримання таблеток широко використовується метод прямого пресування, оскільки він є достатньо сучасним, гнучким, економічно вигідним та постійно удосконалюється у зв'язку з розширенням фармацевтичного ринку ДР та створенням нового обладнання. Вирішальне значення при виборі схеми виробництва таблетованих форм даним методом мають фізико-механічні та технологічні властивості лікарських субстанцій, які можна змінювати при використанні ДР [80].

Первинними технологічними стадіями у виробництві таблеток є подрібнення, просіювання та змішування. Подрібнення може бути як допоміжним процесом при виробництві різних ЛП та їх форм для забезпечення швидкого розчинення, екстракції, сушіння тощо, так і основною стадією для одержання товарного продукту із певним розміром частинок. Однорідність частинок за розмірами і формою є особливо важливим показником, оскільки це дає можливість покращити умови таблетування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність їх маси і вмісту [51, 81].

Одним із визначальних етапів у виробництві таблеток, отриманих прямим пресуванням, є процес змішування. Якісне змішування забезпечує гомогенність порошкової суміші та завершального продукту за вмістом діючої речовини [51, 81].

Отже, при виготовленні таблеток на стадії отримання маси для таблетування необхідно враховувати форму, розмір, фракційний склад, фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин, їх взаємодію з ДР, а також встановити оптимальні умови подрібнення, просіювання та змішування, що дозволить уникнути небажаних явищ та змін у властивостях та поведінці порошкових систем при їх подавання в прес-інструмент і забезпечить необхідну якість готової ЛФ [81].

Процес формування таблетки можна розглядати як послідовне перетворення порошку в компакту форму під дією механічної сили. Сам процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу [83]. Існує взаємозв'язок між властивостями матеріалу, який таблетується, ДР, режимами подрібнення із структурно-механічними характеристиками мас.

Згідно вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) 2.0 отримані таблетки повинні підлягати контролю якості щодо певних фармако-технологічних випробувань в залежності від виду таблетки, що досліджується [36].

Для місцевого лікування запальних захворювань ротоглотки до ЛП висуваються ряд вимог, таких як: достатня місцева протизапальна дія; широкий спектр антибактеріальної та протигрибкової активності; тривала експозиція активних речовин; усунення болю; відсутність резистентності мікрофлори до активної речовини препарату та системних побічних ефектів [29].

До твердих ЛФ, що застосовуються у ротовій порожнині можна віднести: льодяники, пресовані льодяники, пастилки, жувальні таблетки, мукоадгезивні букальні таблетки або плівки, сублінгвальні таблетки, таблетки для застосування у ротовій порожнині, капсули для ротової порожнини [36].

*Льодяники* – це солодка альтернатива несмачним ЛП. Їх використовують для лікування як місцевих, так і системних захворювань. Вони доступні серед таких груп препаратів як: місцеві анестетики, секретолітики, анальгетики, антибіотики, протизапальні, антигістамінні, протикашльові, протинабрякові, заспокійливі,

протигрибкові, сечогінні, протиблювотні, протиастматичні, протималарійні, гормональні ЛЗ, а також льодяники для відвикання від паління [25].

Льодяники – це тверді однодозові ЛЗ для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла, а також для системного ефекту за умови, що препарат добре всмоктується через слизову оболонку щік, або коли його проковтнути [25].

Льодяники створюють хороший комплаєнс пацієнта через приємний смак і зручність введення, крім того не потрібно вживати воду для введення. Також вони збільшують час перебування ЛЗ в ротовій порожнині, щоб викликати певний фармакологічний ефект. Детальніше про технологію виготовлення, склад, контроль якості льодяників розглянуто в оглядовій статті [25].

*Жувальні таблетки.* Згідно з Фармакопеею США є два типи таблеток для розжовування: перший можна жувати для полегшення ковтання, другий необхідно жувати або подрібнювати перед ковтанням для попередження непрохідності і кращого вивільнення АФІ [1].

Таблетки для розжовування характеризуються рядом переваг, порівняно з іншими твердими пероральними ЛФ: краща стабільність, вища біодоступність, комплаєнс пацієнтів через можливість вживання без води, вони можуть замінити рідкі ЛФ, покращення споживчих характеристик за рахунок покращення смаку. Таблетки для розжовування є альтернативною ЛФ для вітамінних, аналгетичних препаратів і препаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях [185], а також для забезпечення терапевтичного ефекту в ротовій порожнині, коли АФІ повинен діяти локалізовано, а не системно [184]. Але є певні обмеження використання таблеток для розжовування в тих випадках, коли вони містять велику кількість АФІ з неприємним гірким смаком, який дуже складно скорегувати або приховати [1].

Особливостями застосування даного типу таблеток є те, що їх компоненти тривалий час контактують із смаковими і нюховими рецепторами людини [164]. Тому, крім таких традиційних органолептичних властивостей, як смак і запах, тут необхідно досліджувати присмак, аромат, «післясмак», а також «відчуття в ротовій порожнині» [1, 112, 128].

З метою успішної фармацевтичної розробки складу і технології стабільних якісних таблеток для розжовування першим кроком є встановлення повного профілю АФІ. Необхідно отримати інформацію про фізичні властивості та форму, температуру плавлення і застигання, поліморфізм, розчинність, вміст вологи, стабільність, когезію, хімічні властивості, дозу АФІ у ЛФ та будь-яке обмеження на кінцевий розмір таблетки [1, 92].

Для одержання таблеток для розжовування використовують такі технології: вологу грануляцію [126, 148], мікрокапсулювання, тверді дисперсії, формування адсорбуванням з використанням розчинення або плавлення, іонообмін, затвердіння після розпилення і розпилювальне покриття, формування різних солей і їх похідних, використання амінокислот і гідролізатів протеїнів, вкраплення, а також технологію молекулярних комплексів і ліофілізацію [88, 120, 129, 159]. При виробництві жувальних таблеток є чотири важливі аспекти: належне введення барвника, забезпечення необхідного розподілу часток за розмірами, забезпечення правильного вмісту вологи і досягнення належної твердості таблетки [115, 186]. Детальніше про технологію виготовлення та введення ДР розглянуто в огляді [1].

Серед жуйних таблеток розроблені наступні препарати: альбендазол [92, 114, 130] та мебендазол [120] з антигельмінтною дією, антибактеріальний препарат кларитроміцин [112], протисудомний засіб карбамазепін [88], ранітидин [133], фумарат заліза [186], протівірусний препарат дарунавір [126], протидіабетичний засіб метформін [141], метилфенідат гідрохлорид [118, 181], ібупрофен [154], монтелукаст [115], пентоксифілін [148].

*Мукоадгезійні таблетки.* Серед різних місць доставки ліків через слизову оболонку було виявлено, що СОПР є найбільш зручною та легко доступною для місцевої та системної доставки ліків. Переваги даного маршруту – це простота застосування та можливість припинення дії ЛЗ в екстрених станах, а також утримування препарату протягом тривалого часу та застосування його пацієнтами в неприємному стані або з травмами. Введення ліків через СОПР дозволяє уникнути їх метаболізму в шлунково-кишковому тракті, а також при першому проходженні через печінку, забезпечити високу біодоступність та швидкість дії [15, 48].



Поряд із перевагами мукоадгезійні системи мають і свої недоліки. Наприклад, деякі ліки нестабільні у рН-середовищі ротової порожнини або мають подразнюючу дію на СОПР. Також в даному випадку неможливо використовувати ЛП, що мають гіркий або неприємний смак, запах. Мукоадгезійні ліки повинні містити невеликі дози ЛР. Обмеженим також стає приймання їжі і пиття. Існує завжди можливість ковтання ЛФ пацієнтом [15].

У порожнині рота всмоктування ліків може здійснюватися шляхом сублінгвальної, букальної або місцевої доставки. Під'язикова слизова оболонка досить проникна, що забезпечує швидку абсорбцію і біодоступність багатьох препаратів. Такі ЛФ створюють дуже високу концентрацію ліків в під'язиковій частині рота, перш ніж вони систематично вивільняються через слизову оболонку. Щічна слизова оболонка може використовуватись для системної доставки препарату, тобто сповільненого вивільнення діючої речовини. Місцева доставка до тканини порожнини рота використовується для лікування пародонту, бактеріальних та грибкових інфекцій, афтозного стоматиту [15].

Основними компонентами мукоадгезивної системи доставки ЛЗ в ротовій порожнині є АФІ, біоадгезивні полімери, захисна мембрана і підсилювачі проникності. Попередньо змішана з ДР таблетована суміш піддається одноразовому або подвійному прямому пресуванню. Також можна використовувати метод вологої грануляції [15].

Таблетовані суміші досліджують за такими показниками: насипна густина та густина після усадки порошків, співвідношення Гауснера, показник стисливості і кут природного укусу. А готові таблетки, крім загальних випробувань, піддаються визначенню товщини, Рн поверхні, індексу набухання, тесту на розчинення *in vitro*, сили адгезії, часу мукоадгезії, вивільнення препарату *in vitro* [15].

*Ородисперсні таблетки (ОДТ).* В останні роки значну увагу було приділено розробці таблеток із швидким розчиненням та/або розпаданням, які можна з легкістю ковтати, а також таблеткам, призначеним для розчинення та/або швидкого розпадання в ротовій порожнині [42, 91, 106].

Поєднуючи у собі ефективність рідких ЛФ (швидкість доставки і початку дії та біодоступність) і позитивні характеристики таблеток (точність дозування, зручність застосування, уникнення болю, маскування органолептичних характеристик, стабільність протягом більш тривалого періоду часу порівняно з рідкими ЛФ), ОДТ є хорошою альтернативою рідким ЛЗ, а в окремих випадках їх повністю заміщують [122]. ОДТ є надзвичайно привабливою ЛФ для багатьох категорій пацієнтів, оскільки: вони не вимагають прийому води для проковтування і запивання; є придатними для застосування педіатричними і геріатричними хворими, які мають труднощі ковтання та для негайного купірування нападу кашлю або алергічного прояву під час застуди, алергічних станів [11, 140, 173-174].

ОДТ забезпечують швидкий початок дії АФІ, оскільки починають абсорбуватися у роті, глотці та стравоході. Це дозволяє поліпшити біодоступність, зменшити дозу і збільшити ефективність шляхом зниження побічних ефектів. Особливе значення має створення ОДТ з нерозчинними і гідрофобними АФІ – завдяки швидкому розпаду і розчиненню цієї ЛФ, спостерігається підвищення біодоступності діючих речовин [11, 149].

*Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині* – таблетки без оболонки, які помішають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтування [48, 144]. Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, означені в ДФУ як такі, що мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул [11].

*Таблетки для застосування у ротовій порожнині* – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота [11, 48].

Окремо виділено оральні ліофілізати, які ДФУ відносить до оромукозних ЛЗ, – тверда ЛФ, призначена або для поміщення в ротову порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням. Їх одержують ліофілізацією, що полягає в розділенні на окремі дози, заморожуванні і висушуванні звичайно водних, рідких або м'яких ЛЗ [11].

Вимоги до таблеток, розчинних у ротовій порожнині, наступні: повинні забезпечувати приємний смак; мають бути достатньо міцними, щоб витримувати механічні навантаження; після розпадання у роті не має залишатись твердих часточок таблеток або вони мають бути малими, а їх кількість – мінімальною; мають бути нечутливими до умов навколишнього середовища [90, 180].

Для отримання ОДТ використовують два основні підходи – застосування у складі таблеток суперрозпушувачів (супердезінтеграторів) [125, 127, 146] або максимізація пористості структури таблеток шляхом виморожування і вакуум-сушіння; рідше пропонується технологія, пов'язана із введенням до складу речовин з високою водорозчинністю [121, 149].

Усі розроблені технології поділяють на дві категорії – незапатентовані і запатентовані [142, 160]. Детальніше про запатентовані технології розглянуто в оглядовій статті [12]. Серед них застосовуються, зокрема, такі технологічні методи як ліофілізація, формування, пряме пресування [93], розпилювальне висушування, сублімація [182], екструзія, нанонізація, покриття оболонкою та інші [104, 121, 154]. Таблетки, отримані різними методами, відрізняються за механічною міцністю, стабільністю, смаком, швидкістю розчинення у слині та поглинання, біодоступністю [11, 147, 149].

Кожна розроблена ЛФ ОДТ, отримана за різними технологіями, дуже відрізняється механічною міцністю, стабільністю, відчуттям в роті після диспергування, смаком, швидкістю розчинення в слині, здатністю до проковтування, швидкістю поглинання з розчину слини і загалом – біодоступністю [12, 147, 180].

Для ОДТ крім загальних фармако-технологічних випробувань для таблеток, ще визначають: смакові випробування *in vivo*, товщина таблетки, морфологія, час змочування, коефіцієнт абсорбції води, однорідність дисперсії, розчинення, профіль вивільнення [12].

Зважаючи на вищевказані результати огляду літератури, можна зробити висновок, що для розробки ЛЗ з антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною та противірусною дією краще використати тверду ЛФ – таблетки для

застосування у ротовій порожнині, які будуть чинити місцевий фармакологічний ефект на СОПР та горла.

### Висновки до розділу 1

1. Систематизовано та проаналізовано дані літературних джерел щодо етіології захворювань СОПР та горла, а також особливостей лікування різного ступеня ураження слизової оболонки. Наведено асортимент сучасних ЛЗ, в тому числі на рослинній основі, що використовуються у терапії даних хвороб.

2. Узагальнено дані наукової літератури щодо об'єктів дослідження, а саме трави герані сибірської, трави герані криваво-червоної, ефірної олії шавлії мускатної. Обґрунтовано доцільність створення твердої ЛФ на рослинній основі із антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною і противірусною дією.

3. Проаналізовано сучасний стан створення і дослідження таблетованих ЛФ, а саме спеціальних типів таблеток, що можуть використовуватись місцево у порожнині рота.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С.105-112 (Особистий внесок – брала участь в узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку).

2. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 135-144 (Особистий внесок – брала участь в узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку).

3. Гордієнко О. І., Вронська Л. В., Мельник О. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С.126-133 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

4. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі льодяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 74-80 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

5. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Тригубчак О. В., Белей Н. М., Гордієнко О. І., Юр'єва О. О., Коваль В. М. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. *«Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2016. С. 339.

6. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Перспективи використання герані сибірської у медичній практиці. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2016. С. 96-97.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ, ОБ’ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Вибір загальної методології досліджень

Мета дисертаційної роботи – це розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі сухих екстрактів герані сибірської і герані криваво-червоної, а також ефірної олії шавлії мускатної для місцевого застосування у ротовій порожнині.

Для одержання якісних таблеток необхідно забезпечити правильне виконання усіх етапів досліджень. Перш за все, це отримати АФІ, які будуть безпечними, ефективними та відповідати усім фізико-хімічним і технологічним вимогам ДФУ. Також важливим етапом є вибір ДР, їхньої кількості, поєднання усіх компонентів у ЛФ для максимальної активності таблеток у місці введення.

Навіть, якщо одержанні таблетки будуть відповідати усім технологічним вимогам, все ж таки, важливим залишається встановити їхню фармакологічну активність і дослідити їх фармако-технологічні властивості.

Тому методологічний підхід базується на виконанні широкого комплексу маркетингових, фізико-хімічних, фармако-технологічних, фітохімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень. На підставі аналізу наукової літератури і патентного пошуку було визначено проблему, напрямок, мету і завдання досліджень, схема яких наведена на рис. 2.1.

Проведення досліджень відповідно до запропонованої методології дозволять обґрунтувати склад, технологію та методи аналізу таблеток на рослинній основі для місцевого застосування у ротовій порожнині.



Рис. 2.1 Схеми виконання дисертаційної роботи

## 2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

### 2.2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

*Трава герані криваво-червоної* – це суміш цілих або частково подрібнених зелених пагонів довжиною 15-20 см з темно-рожевими квітками, окремими цілісними листками з черешками і частково зламаними листовими пластинками. Трава заготовлена та територіях Львівської та Волинської областей.

*Сухий екстракт герані криваво-червоної* – порошок коричневого кольору із специфічним запахом, гірким смаком і вологістю не більше 5 %, практично нерозчинний у воді *P* і хлороформі *P*, легко розчинний у 96 % (об/об) етанолі *P*. Гігроскопічний, необхідно зберігати в сухому захищеному від світла місці, добре змішується з ДР.

*Трава герані сибірської* – це суміш цілих або частково подрібнених буро-зелених пагонів довжиною 10-20 см з блідо-рожевими квітками, окремими цілісними листками з черешками довжиною до 6 см і частково зламаними листовими пластинками. Трава заготовлена та територіях Львівської та Волинської областей.

*Сухий екстракт герані сибірської* – порошок буро-коричневого кольору із специфічним запахом, гірким смаком і вологістю не більше 5 %, практично нерозчинний у воді *P* і хлороформі *P*, легко розчинний у 96 % (об/об) етанолі *P*. Гігроскопічний, необхідно зберігати в сухому захищеному від світла місці, добре змішується з ДР.

*Ефірна олія шавлії мускатної* – світло-жовта рідина із своєрідним пряним ароматом. Відносна густина – 0,895. Показник заломлення – 1,461. Оптичне обертання становить – 26°. Кислотне число – 0.9. Для дослідження використовували ефірну олію шавлії мускатної ПрАТ «Золотоніська ПКФ» на замовлення ТОВ «Ароматика» (ТУ У 25399227.001-98).



### 2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Аналіз наших досліджень показав, що таблетовані ЛП займають перше місце серед інших ЛФ, які зареєстровані в Україні [33]. Питання асортименту ДР, що використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою розглянуто у повідомленні 2 [31], а таблеток, вкритих оболонкою – у повідомленні 3 [32]. Крім того, нами досліджено асортимент ДР, який застосовується для виготовлення спеціальних типів таблеток [50]. Враховуючи інформацію, яка наведена у дослідженнях [31-33, 50], нами обрано раціональні ДР для одержання таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної. Їх розділено на групи в залежності від хімічної структури і впливу на фармако-технологічні властивості порошків та показники якості таблеток. Це сорбенти, наповнювачі, розпушувачі, цукри, ковзні та змащувальні речовини. Використані в роботі речовини, розчинники і реактиви відповідають вимогам ДФУ, Європейської фармакопеї, нормативно-технічної документації (НТД) та дозволені до медичного використання. ДР та їх функціональне призначення з посиланням на НТД наведені у додатку А.

### 2.3 Методи досліджень

З метою розробки складу та технології таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної використано сучасні фармакопейні фармако-технологічні, математично-статистичні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження, методи якісного та кількісного визначення БАР у розробленому ЛЗ у формі таблеток.

### 2.3.1 Методи фармако-технологічних досліджень лікарської рослинної сировини, сухих екстрактів та сумішей для таблетування

*Визначення втрати маси при висушуванні.* 1,0 г (точна наважка) зразку сушили при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Втрату в масі при висушуванні відносили до початкової маси та виражали у відсотках (2.2.32. *Втрата в масі при висушуванні.* ДФУ 2,0; Т 1, стр. 96).

*Визначення здрібненості (фракційний склад).* Визначення фракційного складу подрібненої сировини та сухих екстрактів проводили аналітичним просіюванням з використанням набору сит (2.9.38. *Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням.* ДФУ 2,0; Т 1, стр. 483). Просіювання здійснювали методом механічного струшування (метод сухого просіювання).

*Визначення насипної густини до і після усадки.* У сухий циліндр поміщали без ущільнення випробовуваний зразок. Закріплювали циліндр на підставці й фіксували насипний об'єм до усадки  $V_0$ . Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми  $V_{50}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  з точністю до найближчої позначки. Насипну густину до усадки випробовуваного зразка визначають за формулою  $m/V_0$  та виражають в г/мл. Насипну густину після усадки визначають за формулою  $m/V_{1250}$ , г/мл (2.9.34. *Насипний об'єм та густина до і після усадки.* ДФУ 2,0; Т 1, стр. 425).

*Визначення коефіцієнту набухання ЛРС.* 1 г подрібненої ЛРС поміщали у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл високою ( $125 \pm 5$ ) мм ціною позначки 0,5 мл споряджений притертою пробкою. Випробовуваний зразок змочували 1 мл 96 % етанолу  $P$ , після чого додали 25 мл води  $P$ , і закривали циліндр. Циліндр енергійно струшували через кожні 10 хв протягом 1 год, і залишали на 3 години. Через 90 хв після початку випробування шляхом обертання циліндра навколо вертикальної осі вивільняли основний об'єм рідини утримуваний шаром випробовуваного зразка та його частинки, що знаходяться на поверхні рідини. Після чого вимірювали об'єм що займає випробовуваний зразок з урахуванням клейкого слизу (2.8.4. *Показник набухання.* ДФУ 2,0; Т 1, стр. 377).

Додатково проводили випробування показника набухання з додаванням 25 мл 96 % та 50 % етанолу *P* замість 25 мл води *P*.

Проводили три випробування та визначали середнє значення.

*Визначення коефіцієнту поглинання екстрагенту ЛРС.* 1 г подрібненої ЛРС поміщали у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл, висотою  $(125 \pm 5)$  мм та ціною позначки 0,5 мл, споряджений притертою пробкою. До випробуваного зразка додавали 25 мл води *P* і закривали циліндр. Залишали стояти упродовж 8 годин. Через 8 год. після початку настоювання зливали екстрагент і заміряли об'єм зливої витяжки.

Додатково проводили випробування показника поглинання з додаванням 25 мл 96 % та 50 % етанолу *P*.

Проводили три паралельних випробування та визначали середнє значення об'єму зливої витяжки. Коефіцієнт поглинання визначали як різницю між об'ємом використаного екстрагенту і об'ємом отриманої витяжки.

*Розрахунок об'єму, який буде займати ЛРС в перколяторі після набухання,* проводили за формулою (2.1):

$$V_{\text{сир.перк.}} = M \cdot K_n \quad (2.1)$$

де  $V_{\text{сир.перк.}}$  – об'єм, який буде займати ЛРС в перколяторі після набухання, мл;

$M$  – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$K_n$  – коефіцієнт набухання сировини.

*Розрахунок об'єму екстрагенту, що залишається в сировині (шроті) після зливання екстракту,* проводили за формулою (2.2):

$$V_{\text{екс.шрт}} = M \cdot K_{\text{п}} \quad (2.2)$$

де  $V_{\text{екс. шрт.}}$  – об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

$M$  – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$K_{\text{п}}$  – коефіцієнт поглинання сировини.

*Розрахунок об'єму екстрагенту необхідного для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина: готовий продукт – 1:30* проводили за формулою (2.3):

$$V_{\text{екс}} = M \cdot 30 + V_{\text{екс. шрт.}} \quad (2.3)$$

де  $V_{\text{екстр. шр.}}$  – розрахований об'єм екстрагента, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

$M$  – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

30 – коефіцієнт для отримання відповідної кількості екстракту.

*Визначення текучості.* У суху лійку, вихідний отвір якої закритий заслінкою, поміщали відповідну наважку випробовуваного матеріалу. Проводили три вимірювання, відкриваючи вихідний отвір і визначаючи час необхідний для повного витоку зразка. Визначення проводили методом нерухомої лійки. Текучість виражають у секундах та десятих частках секунди, віднесених до 100,0 г зразка (2.9.16. *Текучість*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 425).

*Визначення кута природнього укусу.* Даний показник визначали за допомогою приладу ВП – 12А, наважку порошку масою  $50,0 \pm 0,01$  г поміщали у суху лійку приладу із закритою заслінкою. Вмикали прилад і відкривали заслінку. За допомогою кутоміра, після повного висипання порошку, по шкалі визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні (2.9.36. *Текучість порошків. Кут природнього укусу*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 477).

*Кристалографічні дослідження сухих екстрактів.* Для морфометричних досліджень, використовували систему візуального аналізу порошку (2.9.37. *Оптична мікроскопія*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 481). Зображення з предметного скельця на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROMed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні параметри вимірювали за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою програмного забезпечення «Excel». Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної ( $M$ ), похибки середньої арифметичної ( $m$ ) і стандартне відхилення ( $\sigma$ ).  $n$  (вибірка)  $> 30$ .

### 2.3.2 Методи оцінки показників якості таблеток

*Опис зовнішнього вигляду таблеток.* Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні. Описували колір, форму, цілісність, гладкість та блискучість поверхні, рівність країв, стан кромки, наявність включень, оцінюючи таблетки за п'ятибальною шкалою. Найвищий бал виставляли у випадку гладкої, рівної та блискучої поверхні з обох боків, без вкраплень та пошкоджень. При появі вкраплень на поверхні, поверхня гладка, блискуча тільки з одного боку виставляли оцінку «4». Найнижчий бал виставляли при появі незначних вкраплень та нерівності країв поверхні, при шорсткій і неблискучій поверхні (*Таблетки*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 1121).

*Визначення однорідності маси таблеток.* Визначення однорідності маси таблеток проводили довільно відбираючи та зважуючи 20 таблеток окремо, розраховували середнє значення. Для таблеток масою 0,25 г і більше допустиме відхилення складає  $\pm 5\%$  (2.9.5. *Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 409).

*Визначення стійкості до роздавлювання таблеток.* Визначали на приладі ERWEKA TBH 220 D. Виміри проводили на 10 таблетках. Для таблеток діаметром 12 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н (2.9.8. *Стійкість таблеток до роздавлювання*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 411).

*Визначення стираності таблеток.* При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю. Для дослідження брали певну кількість таблеток, що відповідала межі максимально близької до маси 6,5 г. Їх зважують до стирання та одразу після стирання. Стираність виражають як втрату в масі, обчислену в відсотках. Таблетки витримали випробування, якщо на них не було сколів, або тріщин і величина стираності не перевищувала 1 % (2.9.7. *Стираність таблеток без оболонки*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 410).

*Визначення розпадання таблеток.* Використовували прилад для визначення розпадання таблеток і капсул ERWEKA ZT 502, підтримуючи температуру від 35 °C

до 39 °С. Розпадання таблеток без оболонки повинно становити не більше 15 хв (2.9.1. *Розпадання таблеток і капсул*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 395).

*Дослідження стабільності препарату в процесі зберігання.* Однією з вимог, що ставиться до ЛП є їх стабільність в процесі зберігання. З метою встановлення строків придатності таблетки закладали на зберігання при температурі не вище 25 °С. Таблетки пакували у контурно-чарункову упаковку на основі полівінілхлоридної (ПВХ) плівки та фольги алюмінієвої. Зразки таблеток кожні 6 місяців досліджували за описом, середньою масою, однорідністю маси, стираністю (для таблеток без оболонки), розпаданням, стійкістю до роздавлювання. Проводили ідентифікацію, кількісне визначення АФІ та перевірку мікробіологічної чистоти (МБЧ).

### 2.3.3 Методи якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у ЛРС, АФІ і в таблетках

Кількісне визначення БАР у траві герані криваво-червоної виконували за допомогою методу спектрофотометрії (2.2.25. *Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 76) під керівництвом канд. фарм. наук, доцента Бензеля І. Л. на базі Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

*Визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот.* Визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на кислоту хлорогенову. Вимірювання проводили за довжини хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. 2,5 г (точна наважка) подрібненої сировини, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали в колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл *води Р*. Колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на водяній бані протягом 15 хв. Екстрагування проводили ще двічі за тих самих умов. Витяжки об'єднували і фільтрували. Фільтрат кількісно переносили у мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм розчину *водою Р* до позначки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вносили 1 мл розчину А і розчиняли у 20 % *етанолі Р*, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. Оптичну

густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі за довжини хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20 % *етанол Р*.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на *кислоту хлорогенову* у відсотках обчислювали за формулою 2.4:

$$X = \frac{A \cdot 250 \cdot 50 \cdot 100}{531 \cdot m \cdot 1 (100 - W)}, \quad (2.4)$$

де:  $A$  – оптична густина досліджуваного розчину;

250 – об'єм розчину, в мл;

$m$  – маса сировини, в грамах;

531 – питомий показник поглинання *хлорогенової* кислоти;

$W$  – втрата в масі при висушуванні сировини, в %.

*Визначення вмісту суми флавоноїдів* проводили за допомогою спектрофотометричного методу з *алюмінію хлоридом* у перерахунку на *рутин*.

Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частинок, які проходять крізь сито з отворами діаметром 3 мм. 1,0 г (точна наважка) подрібненої сировини поміщали в пакет з фільтрувального паперу і очищали *хлороформом Р* в апараті Сокслета до знебарвлення розчинника. Пакетики з сировиною висушували на повітрі, поміщали в круглодонну колбу зі шліфом місткістю 100 мл і екстрагували 70 % *етанолом Р* у співвідношенні 1:30 на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв при температурі кипіння розчинника. Витяжку фільтрували в мірну колбу на 100 мл, а сировину екстрагували ще 2 рази в аналогічних умовах. Об'єднані витяжки в колбі на 100 мл доводили екстрагентом до мітки і перемішували.

У круглодонну колбу місткістю 25 мл вносили 1 мл витяжки і додавали 1 мл 2% розчину *алюмінію хлориду* у 95 % *етанолі*, 2 краплі *льодяної ацетатної кислоти Р* і об'єм розчину доводили 96 % *етанолом Р* до мітки. Оптичну густина одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі Specord M 40 за довжини хвилі 414 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Для порівняння використовували розчин, який складався з 1 мл витяжки, двох крапель *льодяної ацетатної кислоти Р* і доведений 96 % *етанолом Р* до мітки у мірній колбі на 25 мл. Паралельно, за таких же умов, вимірювали оптичну густина

розчину, який містить 1 мл 0,05 % розчину стандартного зразку *рутину*, що готували аналогічно досліджуваному розчину.

Вміст флавоноїдів в перерахунку на *рутин* і абсолютно суху сировину обчислювали за формулою 2.5:

$$X = \frac{A_1 * m_0 * 1 * 100 * 25 * 100 * 100 * 100}{A_0 * m_1 * 100 * 3 * 25 (100 - W)}, \quad (2.5)$$

де:  $A_1$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$m_0$  – наважка стандартного зразка *рутину*, в грамах;

$A_0$  – оптична густина розчину *рутину* стандартного зразка;

$m_1$  – наважка сировини, в грамах;

$W$  – втрата в масі при висушуванні сировини, в %.

*Приготування розчину стандартного зразка рутину*: близько 0,05 г (точна наважка) *рутину-стандарту* (ФС 42-2508-87), висушеного до постійної маси при температурі 130 – 135 °С, розчинили в мірній колбі на 100 мл в невеликій кількості 96 % *етанолу Р* при нагріванні на киплячій водяній бані, охолоджували і доводили об'єм розчину тим же етанолом до мітки (1 мл розчину стандартного зразка містить 0,0005 г *рутину*).

*Приготування 2 % розчину алюмінію хлориду в 95 % етанолі*: 2,0 г *алюмінію хлориду* х.ч. або ч.д.а. за ГОСТ 3759-85 розчиняли у 50 мл 95 % *етанолі Р* в мірній колбі ємністю 100 мл, доводили об'єм розчину тим же розчинником до мітки і перемішували.

*Визначення кількісного вмісту суми поліфенолів*. Кількісне визначення суми поліфенолів проводили за методикою ДФУ 2.0 [36]. Точну наважку (0,5 г) подрібненої сировини, просіяної через сито з діаметром отворів 2,5 мм, поміщали в круглодонну колбу місткістю 250 мл, додавали 150 мл *води Р*, нагрівали протягом 30 хв на водяному нагрівнику, охолоджували під проточною водою та кількісно переносили в мірну колбу місткістю 250 мл. Давали осаду осісти та рідину фільтрували крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм, відкидаючи перші 50 мл фільтрату.



5 мл одержаного фільтрату доводили водою *P* до об'єму 25 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл *фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву* і 10 мл *води P* доводили розчином *натрію карбонату* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину при довжині хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин *воду P*. Розчин порівняння готували безпосередньо перед випробуванням: 0,05 г *пірогалолу* розчиняли у *воді P* і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводили водою *P* до 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл *фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву* і 10 мл *води P* доводили розчином *натрію карбонату* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину при довжині хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин *воду P*. Вміст суми поліфенолів в перерахунку на *пірогалол* у відсотках обчислювали за формулою 2.6:

$$X = \frac{62,5 * A_1 * m_2}{A_0 * m_1}, \quad (2.6)$$

де:  $m_1$  – маса наважки досліджуваної сировини, в грамах;

$m_2$  – маса наважка *пірогалолу*, в грамах;

$A_1$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння.

Ідентифікацію та кількісне визначення БАР у АФІ і таблетках виконували під керівництвом канд. хім. наук, доцента Вронської Л. В. на базі Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.

*Ідентифікація діючих речовин у рослинних екстрактах та в таблетках.* Ідентифікацію БАР у сухих фітоекстрактах та в розроблених таблетках проводили за допомогою ТШХ (2.2.27. *Тонкошарова хроматографія*. ДФУ 2,0; Т 1, стр. 82). Дослідження проводили у хроматографічній камері, використовуючи хроматографічні пластинки Silica gel F254 («Merck», Німеччина) із шаром *силікагелю P*; нанесення проб здійснювали автоматично («CAMAG Linomat 5»); хроматографування, висушування, проявлення та перегляд хроматограм здійснювали за допомогою комплексу хроматографічного обладнання «CAMAG» (Швейцарія).

При ідентифікації флавоноїдів і фенольних кислот використовували систему розчинників *мурашина кислота безводна R – кислота оцтова безводна – вода R – етилацетат R* (7.5: 7.5: 17: 67.5), а для ідентифікації фенольних сполук після гідролізу – *хлороформ R – кислота оцтова безводна (5:2)*. Хроматограми проявляли послідовно розчинами 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в метанолі R* та 50 г/л *макроголу 400 R в метанолі R*.

*Кількісне визначення діючих речовин у рослинних екстрактах і в таблетках.* Кількісне визначення БАР проводили з використанням методу диференціальної спектрофотометрії після комплексоутворення флавоноїдів з алюміній хлоридом (2.2.25. *Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях.* ДФУ 2.0; Т 1, стр. 76). Запис спектрів поглинання і вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі Cary 100.

*Ідентифікація і кількісне визначення діючих речовин в ефірній олії і в таблетках.* Використовували метод газової хроматографії (2.2.28. *Газова хроматографія.* ДФУ 2.0; Т 1, стр. 84). Дослідження проводили з використанням газового хроматографа «Agilent 6890N» з полуменево-іонізаційним детектором.

#### 2.3.4 Мікробіологічні методи досліджень

Випробування проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України під керівництвом канд. мед. наук, доцента О. В. Покришко.

*Випробовування МБЧ* проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0; Т 1, п. 2.6.12, п. 2.6.31. і п. 5.1.8, *категорія В*.

10,0 г порошку розтертих таблеток поміщали в стерильну мірну посудину, енергійно перемішуючи. Доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином із *натрію хлоридом* та *пептоном* рН 7.0.

Для визначення загального числа мікроорганізмів по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на *соєво-казеїновий агар*.

Для визначення загального числа грибів по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на *Сабуро-декстрозний агар*.

*Дослідження антибактеріальної і протигрибкової дії суміші АФІ і таблеток на життєдіяльність мікроорганізмів проводили методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) та дифузії в агар (метод «колодязів») [9, 63].*

### 2.3.5 Біологічні методи досліджень

Вивчення специфічної фармакологічної активності та гострої токсичності, отриманих таблеток проводили згідно з методиками, рекомендованими Державним Експертним Центром МОЗ України.

Експериментальна робота проведена на білих нелінійних щурах, які були стандартизовані за фізіологічними і біохімічними показниками та знаходилися в умовах віварію згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні.

Роботу з дослідження біологічної дії проводили на тваринах (щурах) згідно Міжнародних вимог (Директива 86 / 609 / ЄС), а також відповідно «Методичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [64]. Весь фактичний матеріал опрацьований методом варіаційної статистики з вираховуванням середнього арифметичного та його стандартної похибки, достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стюдента, рівень ймовірності прийнято  $p \leq 0,05$ .

*Дослідження протизапальної дії.* Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне. Вивчення впливу суміші сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [41].

Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-220 г, яких розділили на дві групи. Тваринам першої групи загальний набряк викликали за допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагеніну

під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через чотири години після введення флогогенного агенту. За 40 хв до введення *розчину карагеніну* тваринам внутрішньошлунково вводили по 2 мл досліджуваних зразків. Щурам другої групи вводили *воду Р*. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних ЛЗ диклофенаку, кетанолу та кверцетину у середньотерапевтичних дозах. Обрахунки проводили згідно формули (2.7):

$$\text{Пригн. \%} = ((V_k - V_g) / V_k) * 100 \quad (2.7)$$

де Пригн. % – протизапальна активність досліджуваних зразків;

$V_k$  – середньогрупові значення різниці між вихідним об'ємом стопи та об'ємом запаленої стопи в нелікованих тварин, ум. од;

$V_g$  – середньогрупові значення різниці між вихідним об'ємом стопи та об'ємом запаленої стопи, які отримували після лікування, ум. од.

*Дослідження гострої токсичності* проводили на білих безпородних статевозрілих мишах-самцях масою  $22 \pm 3$  г. Клініку гострого отруєння в умовах короткотривалого прийому високих доз відтворювали внутрішньошлунковим введенням, спостерігаючи за тваринами протягом двох тижнів. Ступінь токсичного впливу препарату на тварин визначали, оцінюючи зміну загального стану, вплив на динаміку маси тіла та летальність.

## 2.4 Планування експерименту та обробка результатів досліджень

При проведенні комплексних експериментальних досліджень використовували метод МПЕ, що складався з наступних планів дисперсійного і регресійного аналізу:  $5 \times 5$  греко-латинський квадрат, випадковий баланс та симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план другого порядку [52].

Обробку отриманих результатів досліджень проводили з допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel, що здійснювала обчислення значень

вивчених показників для досліджуваних груп ДР та похибку експерименту відповідно до ДФУ 2.0, Т. 1. п. 5.3 та п. 5.3. N.1.

## Висновки до розділу 2

1. Наведено загальну концепцію та алгоритм методів досліджень з метою розробки складу та технології таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого застосування у ротовій порожнині.

2. Наведено характеристику об'єктів дослідження, фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості ЛРС (трава герані криваво-червоної та герані сибірської) та порошкоподібних АФІ (сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської). Описано функціональне призначення та основні характеристики ДР, що використовувалися для розробки таблеток.

3. Розглянуто методики фармако-технологічних випробувань порошкових мас для таблетування і таблеток.

4. Опрацьовано аналітичні методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у рослинних екстрактах, ефірній олії та розроблених таблетках на їх основі відповідно до вимог ДФУ.

5. Для вивчення протимікробних і протизапальних властивостей фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, а також розроблених таблеток наведено фармакологічні та мікробіологічні методи дослідження.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки).

*Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

2. Лукашів О. І., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві спеціальних типів таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54 (Особистий внесок – пошук, аналіз та узагальнення літературних даних, написання і підготовка статті до друку).

3. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Тригубчак О. В. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листопада 2012 р. Харків: НФаУ, 2012. С. 49–50.

### **РОЗДІЛ 3**

## **МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЛОР-ПРАКТИЦІ. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ І ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ОТРИМАНИХ ФІТОСУБСТАНЦІЙ**

В умовах насичення фармацевтичного ринку та посилення конкуренції між виробниками ЛП, стає необхідністю працювати над оновленням асортименту й виведенням на ринок нових ЛЗ. Дане твердження також стосується терапії захворювань СОПР та ротоглотки. Більшість препаратів, особливо антибіотики, поряд з позитивним ефектом, мають побічні ефекти і не можуть застосовуватися тривалий час. У зв'язку з цим, останніми роками все більше уваги приділяється місцевим засобам, які чинять безпосередній вплив на збудника і усувають зміни, викликані перебігом запального процесу [45, 57, 77].

### **3.1 Аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці в Україні**

Спостереження за ситуацією на фармацевтичному ринку здійснювалося станом на квітень 2021 року на підставі аналізу даних Державного реєстру ЛЗ України [37].

Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації, ЛП для місцевого застосування у стоматологічній та ЛОР-практиці належать до наступних груп:

- A01A B Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології;
- A01A D Інші засоби для місцевого застосування в стоматології;
- A15 Засоби, що підвищують апетит;
- A16A X Різні речовини, що впливають на травну систему і метаболізм;
- D03A X Різні препарати, що сприяють загоєнню;

- D08A C02 Хлоргексидин;
- D08A F01 Нітрофура́л;
- D08A J Сполуки четвертинного амонію;
- D08A X Інші антисептики та дезінфектанти;
- D11A X Інші дерматологічні препарати;
- R02A Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла;
- R05X Інші препарати, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань.

На підставі маркетингового аналізу фармацевтичного ринку ЛЗ для місцевого застосування в стоматологічній та ЛОР-практиці можна зробити висновок, що лідируючу позицію, а саме 59 % займають синтетичні препарати (рис. 3.1). Третину від загальної кількості становлять ЛЗ природного походження, з яких 93 % – це суто рослинні препарати. Порівнюючи з даними 2013 року, ситуація кардинально змінилась в протилежному напрямку, так як тоді синтетичні препарати становили лише 39 % [49].

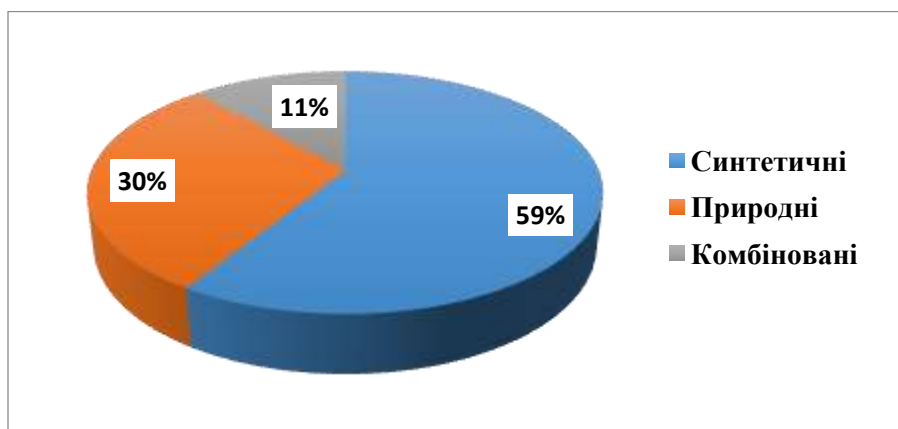


Рис. 3.1 Співвідношення лікарських препаратів для місцевого застосування в стоматологічній та ЛОР-практиці різних за походженням

Зважаючи на мінімізацію побічних дій та перспективність, для подальшого дослідження обрано лише ЛЗ на рослинній основі (додаток Б). Як видно із даних на рис. 3.2, спостерігається суттєве домінування на фармацевтичному ринку вітчизняних препаратів. Така ж тенденція спостерігалась вісім років тому [49]. І тільки 23 % ЛЗ представляють такі іноземні виробники, як Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (Індія),



Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед (Пакистан), Фітофарм Кленка С. А. (Польща), Біонорика СЕ (Німеччина), Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ (Німеччина), Др. Тайсс Натурварен ГмбХ (Німеччина), Ріхард Біттнер АГ (Австрія) та Белл Санз & Компані (Драггістс) Лімітед (Велика Британія).

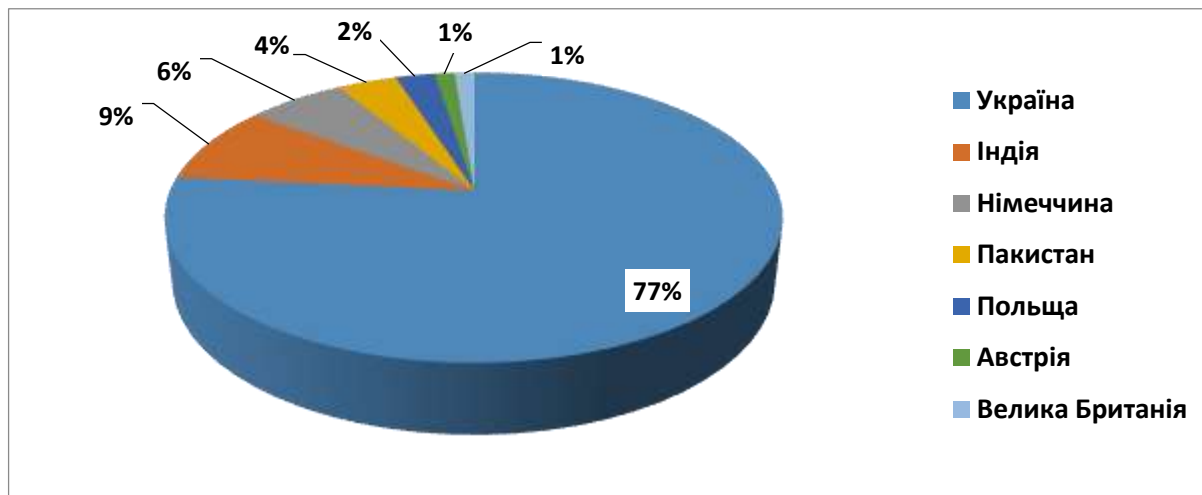


Рис. 3.2 Співвідношення рослинних лікарських засобів для місцевого застосування в стоматологічній та ЛОР-практиці в залежності від країни-виробника

Серед вітчизняних фармацевтичних підприємств лише 12 виготовляють рослинні ЛЗ для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці. Їхня кількість, а в свою чергу і асортимент, зменшились вдвічі в порівнянні з даними 2013 року [49]. Українські виробники можуть запропонувати споживачеві 62 позиції препаратів. В трійку лідерів входять ПрАТ «Ліктрави» (19 %), ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (16 %) та ПАТ «Лубнифарм» (16 %). 13 % займають ЛЗ ТОВ «Тернофарм» і 11 % – ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС». У табл. 3.1 наведено перелік вітчизняних виробників та кількість позицій ЛЗ досліджуваної групи препаратів.

Наступний етап маркетингових досліджень полягав в аналізі ЛФ ЛЗ для місцевого застосування в стоматологічній та ЛОР-практиці вітчизняних виробників. З рис. 3.3 видно, що більша половина фітопрепаратів представлена у вигляді ЛРС (квітки, листя, трава, кора, кореневища, збори, чаї). 17 позицій ЛЗ виготовляється у формі настойки, 4 – у формі таблеток, 3 – у формі спрею.

Таблиця 3.1

**Розподіл вітчизняних фірм-виробників фітопрепаратів для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці**

| Виробник                           | Кількість позицій |
|------------------------------------|-------------------|
| ПрАТ «Ліктрави»                    | 12                |
| ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» | 10                |
| ПАТ «Лубнифарм»                    | 10                |
| ТОВ «Тернофарм»                    | 8                 |
| ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»       | 7                 |
| ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»   | 4                 |
| ПАТ «Фітофарм»                     | 3                 |
| ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»  | 3                 |
| ПАТ «Біолік»                       | 2                 |
| ПАТ «Галичфарм»                    | 1                 |
| ПП «Кілафф»                        | 1                 |
| ТОВ «МЕДЛЕВ»                       | 1                 |
| Всього                             | 62                |

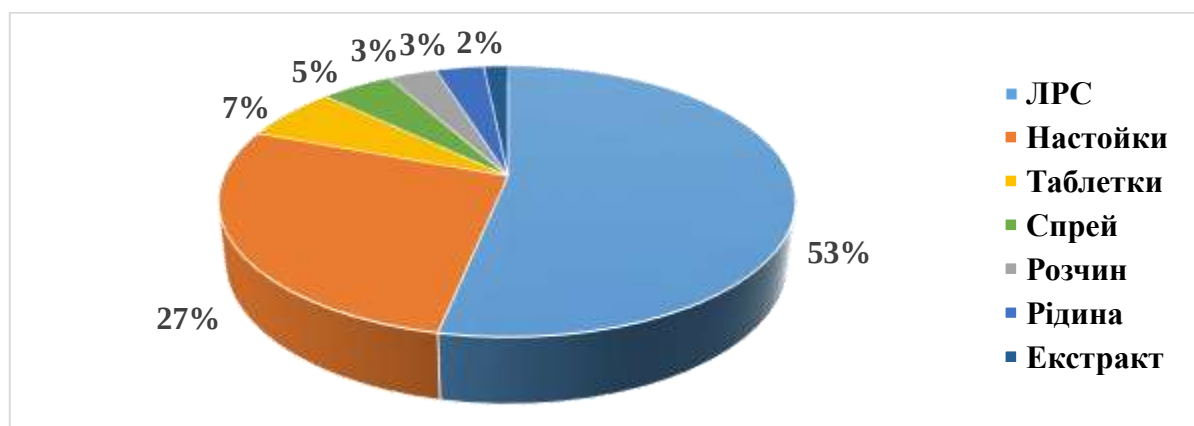


Рис. 3.3 Співвідношення вітчизняних фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці за лікарською формою

Щодо імпорتنих рослинних ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці, то на фармацевтичному ринку представлено 7 позицій у формі

льодяників, 5 – у формі пастилок, 3 – у формі розчину. По 2 ЛЗ є у формі таблеток та крапель. За останні вісім років кількість імпорتنих фітопрепаратів зменшилась на 14 позицій, асортимент також змінився. Наприклад, зникли такі ЛФ як спрей та гель, проте появились льодяники і краплі [49].

Проаналізований компонентний склад досліджуваної групи фітопрепаратів показав (рис. 3.4), що вітчизняні однокомпонентні препарати суттєво домінують на фармацевтичному ринку України. Майже всі рослинні імпорتنі ЛЗ є багатокомпонентними. Порівнюючи результати дослідження 2013 року, можна зробити висновок, що частка багатокомпонентних фітопрепаратів зменшилась із 67 позицій до 23, а частка однокомпонентних – із 107 до 58 відповідно [49].

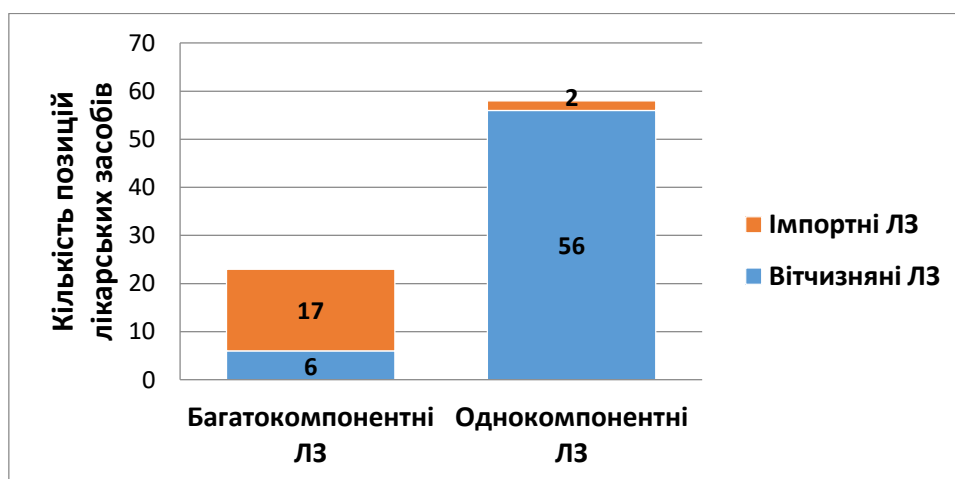


Рис. 3.4 Співвідношення фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці за компонентним складом

Також проведено маркетингове дослідження лікарських рослин, екстракти та олії яких входять у склад фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Аналіз даних рис. 3.5 показує, що лідерами серед лікарських рослин за частотою їх використання є евкаліпт прутовидний, календула лікарська, і ромашка лікарська. Їх переважно фасують у формі ЛРС та/або готують настойки. В 11 препаратах зустрічається шавлія лікарська та солодка гола.

Решта рослин, які не представлені на рис. 3.5, зустрічалися у фітопрепаратах лише один або два рази. До них відносяться: аніс звичайний, беладона звичайна, гвоякове дерево, мох ісландський, кропива дводомна, лаконос американський,

перстач прямостоячий, соняшник однорічний, софора японська, чистотіл звичайний, шипшина собача, деревій звичайний, арніка гірська, чебрець звичайний, череда звичайна.

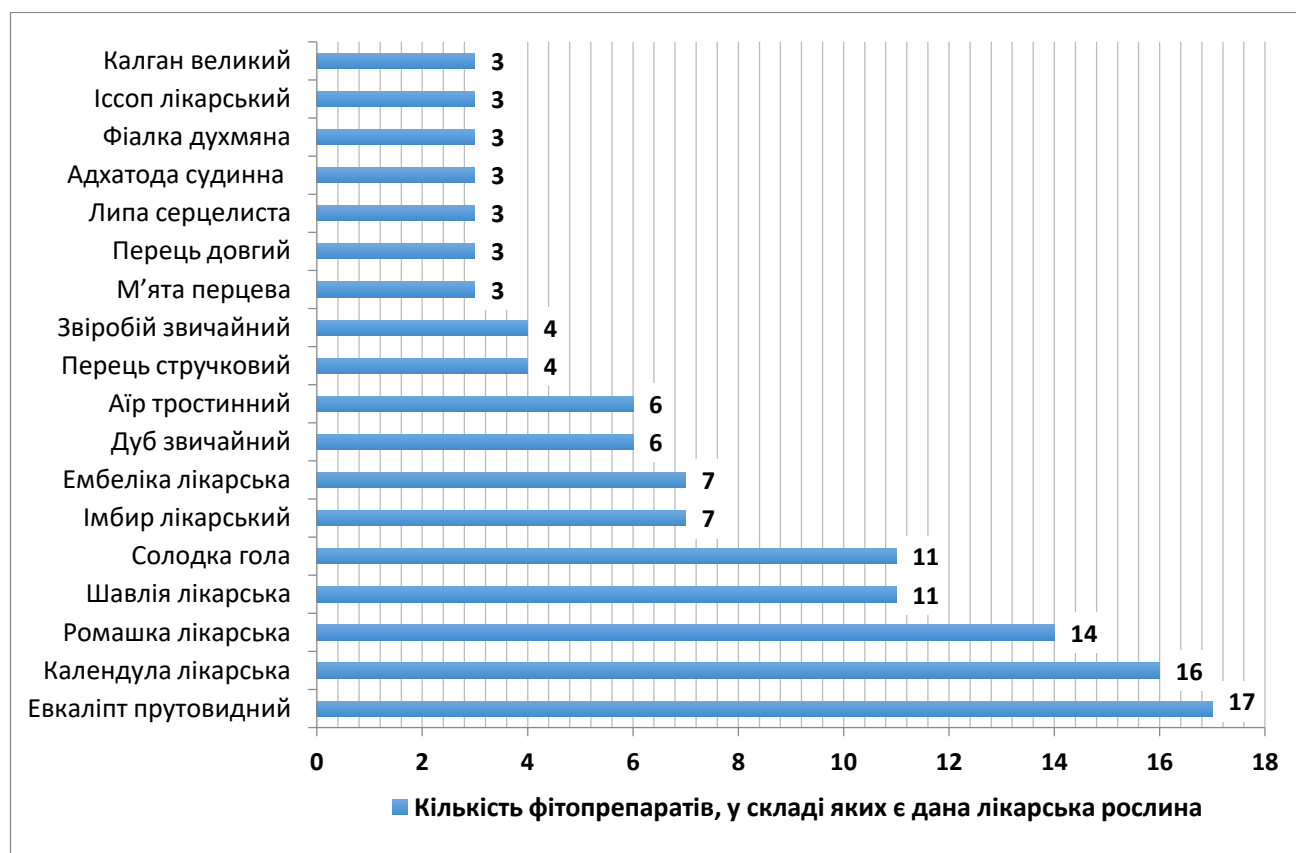


Рис. 3.5 Частота використання основних лікарських рослин у складі фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці

Зважаючи на зручність застосування та локальність дії, окремо проаналізовано рослинні ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці у твердій ЛФ, яких є тільки 18 на українському фармацевтичному ринку. 6 препаратів у формі таблеток для смоктання, а саме «Хлорофіліпт» по 12,5 мг та 25 мг (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна), «Грипоцитрон Фіто» по 12,5 мг та 25 мг (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна), «Екстракт шавлії з вітаміном С Др. Тайсс» (Др. Тайсс Натурварен ГмБХ, Німеччина), «Тонзипрет» (Біонорика СЕ, Німеччина). Крім таблеток, є фітопрепарати у формі пастилок «Ісла-Моос» та «Ісла-Мінт» (Енгельгард Арцнайміттель ГмБХ & Ко.КГ, Німеччина), а також «Лінкас пастилки» з трьома різними смаками (Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан). 7 ЛЗ у формі

льодяників представлені препаратом «Доктор Мом®» із різними смаками (Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, Індія).

Оцінюючи загалом український фармацевтичний ринок, можна зробити висновок, що асортимент рослинних ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці є одноманітним і представлений переважно ЛРС та настоянками вітчизняного виробництва.

### 3.2 Аналіз цінової кон'юнктури рослинних лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці в Україні

Ціна як один з складових елементів комплексу фармацевтичного маркетингу виконує важливі функції, які полягають не лише в отриманні доходу від реалізації, але й у інформуванні виробника про реальний обсяг попиту на ЛЗ, а споживача – про можливість задоволення потреби. До показників, які характеризують кон'юнктуру ринку, зокрема, пропозиції, відносяться асортимент ЛЗ та динаміка цін. У додатку В наведена інформація щодо мінімальних, максимальних, середніх та роздрібних цін на рослинні ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці за квітень 2021 року. Дані взято із довідника Компендіум та програмного комплексу «Аптека» завдяки моніторингу фірми «Моріон».

Для детального аналізу цінової кон'юнктури ринку досліджуваної групи фітопрепаратів можна використати такі показники, як *коефіцієнт ліквідності ціни* ( $K_{liq}$ ) та *коефіцієнт адекватності платоспроможності* ( $K_{a.s.}$ ). Результати обчислення даних коефіцієнтів наведені у таблиці додатку В.

*Коефіцієнт ліквідності ціни* ( $K_{liq}$ ) розраховували з формулою 3.1:

$$K_{liq} = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\min}}, \quad (3.1)$$

де  $C_{\max}$  – найвища ціна препарату на ринку, грн.;

$C_{\min}$  – найнижча ціна препарату на ринку, грн.

*Коефіцієнт ліквідності* відображає ступінь конкуренції на фармацевтичному ринку та деякою мірою характеризує доступність препарату. Чим меншим є його

значення (зазвичай від 0 до 0,5), тим більшим вважається рівень конкуренції, що склалась на фармацевтичному ринку, і тим більш доступними є ЛЗ.

Проаналізувавши динаміку змін *коефіцієнтів ліквідності* фітопрепаратів для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці встановлено, що коливання цін на досліджувані ЛЗ не перевищує 50 %. Виняток становить тільки розчин для ротової порожнини по 50 мл «Стоматофіт» (Фітофарм Кленка С. А.) ( $K_{liq} = 0,757$ ). Найнижчий *коефіцієнт ліквідності* дорівнює нулю. Він характерний для препаратів, які мають тільки одну пропозицію від оптових фірм, а саме:

- Шавлії листя по 1 г у фільтр-пакетах № 20 (ПрАТ «Ліктрави»);
- Липовий цвіт по 40 г у пачці з внутрішнім пакетом (ТОВ «Тернофарм»);
- «Евкафіліпт» настойка по 100 мл у флаконах (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»).

Для оцінки впливу на величину попиту в рослинних ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці купівельної спроможності споживача доцільно розрахувати *коефіцієнт адекватності платоспроможності*, який розраховується за формулою 3.2:

$$K_{a.s.} = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{W_{a.w.}} \times 100\%, \quad (3.2)$$

де  $K_{a.s.}$  – коефіцієнт адекватної платоспроможності;

$C_{\max}$  – максимальна ціна на препарат, грн;

$C_{\min}$  – мінімальна ціна на препарат, грн;

$W_{a.w.}$  – середньомісячна заробітна плата (в Україні за квітень 2021 року становить 13 543 гривень).

Отримані результати свідчать про доступність дослідженої групи препаратів та гарантують їх продаж в умовах низького платоспроможного попиту населення. Найбільше значення *коефіцієнта адекватності платоспроможності* у наступних ЛЗ:

- «Стоматофіт А» розчин для ротової порожнини по 25 мл (Фітофарм Кленка С. А.) – 0,277;

- «Стоматофіт» розчин для ротової порожнини по 50 мл (Фітофарм Кленка С. А.) – 0,325;
- «Вокара®» краплі оральні по 20 мл (Ріхард Біттнер) – 0,257;
- «Вокара®» краплі оральні по 50 мл (Ріхард Біттнер) – 0,391;
- «Тонзипрет®» таблетки для смоктання № 50 (Біонорика СЕ) – 0,273;
- «Тонзипрет®» краплі оральні по 50 мл (Біонорика СЕ) – 0,292

Цінову кон'юнктуру ринку можна аналізувати і за таким показником, як *коефіцієнт доступності (Кд)*, який розраховували за формулою 3.3:

$$K_d = \left| \frac{Ц_p}{З_п} - 1 \right|, \quad (3.3)$$

де  $Ц_p$  – середня роздрібна ціна на препарат за певний період;

$З_п$  – середня заробітна плата (в Україні за квітень 2021 року становить 13 543 гривень).

Модуль *коефіцієнта доступності* свідчить про доступність препарату. Що вищий коефіцієнт, то доступнішим для споживача є ЛЗ. Для 94 % фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці *коефіцієнт доступності* становить більше 0,990. Низька доступність для споживача, а отже, і найменше значення коефіцієнта є для наступних препаратів:

- «Стоматофіт» розчин по 100 мл (Фітофарм Кленка С. А.) – 0,989;
- «Стоматофіт А» розчин по 25 мл (Фітофарм Кленка С. А.) – 0,989;
- «Ісла-Мінт» пастилки по 100 мг № 30 (Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ) – 0,989;
- «Лоросан» спрей оромукозний по 30 мл у флаконі (ПАТ «Біолік») – 0,988;
- «Вокара®» краплі оральні по 20 мл (Ріхард Біттнер АГ) – 0,987;
- «Вокара®» краплі оральні по 50 мл (Ріхард Біттнер АГ) – 0,978;
- «Тонзипрет®» таблетки для смоктання № 50 (25x2) у блістерах та/або краплі оральні по 50 мл у флаконах № 1 (Біонорика СЕ) – 0,987;
- «Бронхомед бальзам» розчин по 100 мл в пляшці (Белл Санз & Компані (Драггістс) Лімітед) – 0,988.

Розраховані показники *коефіцієнтів адекватності платоспроможності та доступності* за вітчизняними та іноземними ЛЗ підтверджують той факт, що для населення України більш доступними є вітчизняні ЛЗ.

### 3.3 Розробка технології сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської

Для розробки алгоритму технології екстракційних препаратів спочатку вивчаються технологічні властивості ЛРС, потім підбираються оптимальні параметри ведення технологічного процесу і насамкінець розробляється аналітичний контроль технологічного процесу одержання препарату.

#### 3.3.1 Визначення оптимальних умов екстрагування трави герані криваво-червоної і герані сибірської

Траву герані криваво-червоної і герані сибірської було зібрано в західному регіоні України (Львівська та Волинська області) у фазу цвітіння протягом 2014-2017 років. Сировину окремо висушували повітряно-тіньовим способом сушіння до повітряно-сухого стану та подрібнювали. Подрібнена сировина герані криваво-червоної мала зелене забарвлення, а герані сибірської – буро-зелене. Обидва види сировини мають специфічний удушливий запах.

Визначення фракційного складу подрібненої трави герані криваво-червоної і герані сибірської проводили окремо аналітичним просіюванням 50,0 г сировини, згідно вимог ДФУ 2.0 [36]. з використанням набору сит, які зазначені в статті. Просіювання здійснювали методом механічного струшування. Результати дослідження зображено на рис. 3.6.



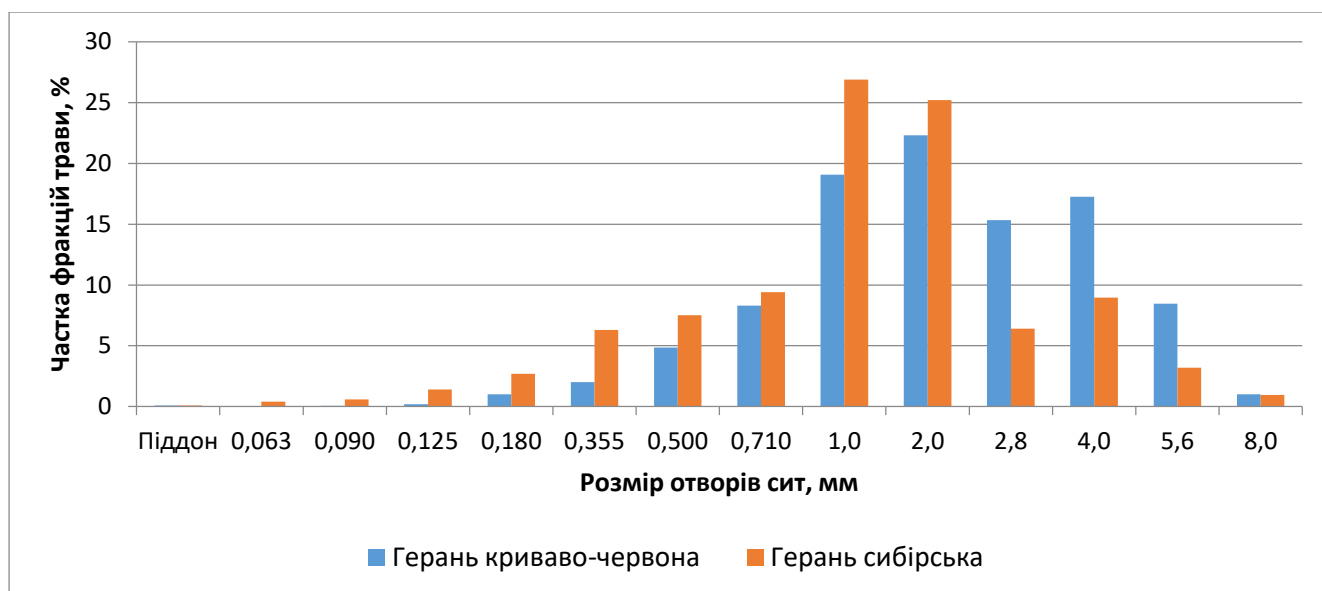


Рис. 3.6 Фракційний склад трави герані криваво-червоної і герані сибірської

Розміри сировини герані криваво-червоної в більшій мірі коливаються в діапазоні 0,5-5,6 мм, а герані сибірської – 0,35-5,6 мм. Для подальшого ефективного екстрагування трави обох видів рослин потрібно більш детально вивчити оптимальний їхній розмір та інші технологічні властивості.

Технологічні властивості трави герані сибірської вивчені раніше під керівництвом канд. фарм. наук, доцента Бензеля Л. В. на базі Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького [58].

Із висушеної трави герані криваво-червоної готували екстракти, змінюючи основні параметри (ступінь подрібнення, екстрагент, тривалість екстракції, співвідношення маси рослинної сировини та об'єму екстрагента, кратність екстракцій), після чого визначали вміст основних груп діючих речовин, таких як флавоноїди, сума поліфенолів та гідроксикоричних кислот.

Одним з важливих чинників, від яких залежить ефективність процесу екстрагування є ступінь подрібнення ЛРС. Результати дослідження кількісного вмісту БАР у траві герані криваво-червоної наведені у табл.3.2.

Таблиця 3.2

**Результати вивчення залежності повноти екстракції БАР від ступеня подрібнення трави герані криваво-червоної**

| Ступінь подрібнення сировини, мм | Кількісний вміст БАР (%), $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , n = 5 |                                           |                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                  | Сума поліфенолів (у перерахунку на пірогалол)                 | Сума флавоноїдів (у перерахунку на рутин) | Сума гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту) |
| >5,0                             | 3,32±0,16                                                     | 0,052±0,02                                | 0,65±0,03                                                           |
| 2,5-5,0                          | 4,22±0,23                                                     | 0,12±0,07                                 | 1,14±0,08                                                           |
| 2,0-2,5                          | 17,53±0,85                                                    | 0,18±0,09                                 | 1,70±0,09                                                           |
| 1,0-2,0                          | 20,12±1,25                                                    | 0,22±0,11                                 | 2,46±0,18                                                           |
| 0,5-1,0                          | 24,43±1,64                                                    | 0,27±0,14                                 | 2,55±0,23                                                           |
| 0,1-0,5                          | 13,72±0,59                                                    | 0,15±0,06                                 | 2,07±0,15                                                           |
| <0,1                             | 3,42±0,17                                                     | 0,032±0,01                                | 0,69±0,04                                                           |

Дані табл. 3.2 свідчать, що оптимальним ступенем подрібнення для трави герані криваво-червоної є 0,5-1,0 мм, при якому екстрагується максимальна кількість фенольних сполук, гідроксикоричних кислот; також можна використовувати сировину, подрібнену до 1,0-2,0 мм.

Для герані сибірської оптимальний ступінь подрібнення становить 0,5-1,0 мм [58]. На це вказує вихід усіх досліджуваних БАР в екстрактах, виготовлених із сировини цієї фракції (сума поліфенолів – (18,87±0,17) %, флавоноїди – (0,91±0,03) %, сума гідроксикоричних кислот – (3,28±0,13) %). Також із незначним зменшенням вмісту діючих речовин у екстрактах можна використовувати листки, подрібнені до грубого порошку (0,1-0,5 мм).

Вибір оптимального екстрагента в технології фітопрепаратів має велике значення. Він повинен мати вибіркову дію (максимально видаляти БАР або їх комплекс з ЛРС і мінімально – баластні речовини), добре проникати у пори матеріалу і крізь стінки клітин, забезпечувати високу змочувальну здатність сировини, бути

фармакологічно індиферентним та зручним у використанні з точки зору техніки безпеки, повинен перешкоджати мікробіологічному забрудненню, мати низьку температуру кипіння, легко регенеруватися та бути доступним за вартістю. При виборі екстрагента для екстрагування трави герані криваво-червоної використовували воду очищену і етанол в концентраціях 30 % (об/об), 50 % (об/об), 70 % (об/об) та 96 % (об/об). У табл. 3.3 наведено одержані результати експерименту.

Таблиця 3.3

**Результати вивчення впливу природи екстрагента на повноту екстракції  
БАР із трави герані криваво-червоної**

| Екстрагент   | Кількісний вміст БАР (%), $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , n = 5 |                                                 |                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|              | Сума поліфенолів<br>(у перерахунку на<br>пірогалол)           | Сума флавоноїдів<br>(у перерахунку на<br>рутин) | Сума гідроксикоричних<br>кислот (у перерахунку<br>на хлорогенову кислоту) |
| 96% етанол   | 5,36±0,34                                                     | 0,073±0,01                                      | 1,13±0,06                                                                 |
| 70% етанол   | 14,05±0,49                                                    | 0,20±0,15                                       | 2,98±0,22                                                                 |
| 50% етанол   | 14,68±0,56                                                    | 0,27±0,17                                       | 3,21±0,31                                                                 |
| 30% етанол   | 13,23±0,38                                                    | 0,29±0,21                                       | 2,92±0,21                                                                 |
| Вода очищена | 23,95±1,21                                                    | 0,26±0,16                                       | 2,55±0,78                                                                 |

Найкращими екстрагентами для трави герані криваво-червоної виявилися етиловий спирт у концентрації 50% та вода очищена, за допомогою якої виділили максимальну кількість фенольних сполук.

Для трави герані сибірської найкращими екстрагентами виявились: 50 % етиловий спирт, 50 % ацетон, вода очищена [58].

Дослідивши вплив часу екстракції на повноту виділення БАР із трави герані криваво-червоної (табл.3.4), встановлено, що повнота їх вилучення із досліджуваної сировини досягається водою очищеною протягом 45 хвилин та 50% етанолом – протягом 30 хвилин. Подальше збільшення часу екстракції не веде до суттєвого збільшення вмісту діючих речовин в одержаних екстрактах.

Таблиця 3.4

**Результати вивчення впливу часу екстракції на вихід БАР із трави герані криваво-червоної**

| Час екстракції, хв | Кількісний вміст БАР (%), $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , n = 5 |                                           |                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                    | Сума поліфенолів (у перерахунку на пірогалол)                 | Сума флавоноїдів (у перерахунку на рутин) | Сума гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту) |
| 50% етанол         |                                                               |                                           |                                                                     |
| 15                 | 11,28±0,38                                                    | 0,15±0,04                                 | 2,50±0,34                                                           |
| 30                 | 20,58±1,09                                                    | 0,22±0,07                                 | 2,58±0,42                                                           |
| 45                 | 17,41±0,92                                                    | 0,20±0,06                                 | 2,15±0,19                                                           |
| 60                 | 15,74±0,71                                                    | 0,16±0,05                                 | 1,98±0,16                                                           |
| Вода очищена       |                                                               |                                           |                                                                     |
| 15                 | 14,20±0,52                                                    | 0,15±0,04                                 | 1,84±0,12                                                           |
| 30                 | 15,19±0,67                                                    | 0,16±0,05                                 | 1,95±0,15                                                           |
| 45                 | 16,48±0,89                                                    | 0,25±0,09                                 | 2,20±0,21                                                           |
| 60                 | 12,17±0,43                                                    | 0,22±0,07                                 | 1,61±0,09                                                           |

Для трави герані сибірської оптимальний час екстрагування водою очищеною становить 45 хвилин, 50 % ацетоном та 50 % етаном – 30 хвилин [58].

Дані, наведені в табл. 3.5, свідчать, що діючі речовини краще і в більшій кількості екстрагуються з трави герані криваво-червоної при співвідношенні між сировиною та екстрагентом 1:30 (екстрагент – спирт етиловий 50%) та 1:50 (екстрагент – вода очищена), оскільки подальше збільшення об'єму екстрагента у відношенні до наважки сировини не дає можливості помітно збільшити вихід діючих речовин у досліджуваних екстрактах.

При екстракції трави герані сибірської водою очищеною, 50 % ацетоном та 50 % етанолом оптимальне співвідношення сировина : екстрагент становить 1:30 [58].

Таблиця 3.5

**Результати вивчення оптимального співвідношення між травою герані  
криваво-червоної та екстрагентом**

| Співвідно-<br>шення<br>сировина/<br>екстрагент | Кількісний вміст БАР (%), $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , n = 5 |                                                    |                                                                           |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                | Сума поліфенолів<br>(у перерахунку на<br>пірогалол)           | Сума<br>флавоноїдів (у<br>перерахунку на<br>рутин) | Сума гідроксикоричних<br>кислот (у перерахунку на<br>хлорогенову кислоту) |
| 50% етанол                                     |                                                               |                                                    |                                                                           |
| 1:10                                           | 10,43±0,55                                                    | 0,17±0,01                                          | 1,44±0,14                                                                 |
| 1:15                                           | 15,40±0,71                                                    | 0,22±0,02                                          | 1,97±0,17                                                                 |
| 1:20                                           | 16,80±0,92                                                    | 0,25±0,03                                          | 2,17±0,19                                                                 |
| 1:30                                           | 16,95±0,99                                                    | 0,28±0,02                                          | 2,24±0,22                                                                 |
| 1:50                                           | 15,56±0,72                                                    | 0,27±0,03                                          | 1,91±0,16                                                                 |
| Вода очищена                                   |                                                               |                                                    |                                                                           |
| 1:10                                           | 12,11±0,56                                                    | 0,18±0,01                                          | 1,55±0,06                                                                 |
| 1:15                                           | 15,24±1,27                                                    | 0,20±0,01                                          | 2,07±0,07                                                                 |
| 1:20                                           | 14,94±0,69                                                    | 0,23±0,01                                          | 2,09±0,07                                                                 |
| 1:30                                           | 18,17±0,73                                                    | 0,25±0,02                                          | 2,35±0,09                                                                 |
| 1:50                                           | 20,33±0,98                                                    | 0,26±0,02                                          | 2,66±1,06                                                                 |
| 1:75                                           | 20,25±1,12                                                    | 0,26±0,01                                          | 2,68±0,15                                                                 |

У відповідності з отриманими даними табл. 3.6 визначено, що оптимальною кратністю екстракції для водних витяжок трави герані криваво-червоної є трикратна екстракція, а для водно-спиртових витяжок достатньо двократної екстракції.

Найбільша повнота виділення БАР із трави герані сибірської, при їх виділенні водою очищеною, 50 % ацетон або 50 % етанолом, досягається шляхом чотирикратної екстракції [58].

Таблиця 3.6

**Результати вивчення впливу кратності екстракцій на вихід БАР із трави герані криваво-червоної**

| Кратність екстракцій | Кількісний вміст БАР (%), $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ , n = 5 |                                              |                                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                      | Сума поліфенолів<br>(у перерахунку на пірогалол)               | Сума флавоноїдів<br>(у перерахунку на рутин) | Сума гідроксикоричних кислот<br>(у перерахунку на хлорогенову кислоту) |
| 50% етанол           |                                                                |                                              |                                                                        |
| 1                    | 17,39±1,15                                                     | 0,15±0,04                                    | 2,24±0,34                                                              |
| 2                    | 4,94±0,32                                                      | 0,04±0,01                                    | 0,67±0,42                                                              |
| 3                    | 1,05±0,04                                                      | 0,02±0,008                                   | 0,17±0,19                                                              |
| 4                    | 0,42±0,01                                                      | 0,008±0,001                                  | 0,11±0,16                                                              |
| Вода очищена         |                                                                |                                              |                                                                        |
| 1                    | 16,53±0,72                                                     | 0,19±0,04                                    | 3,35±0,12                                                              |
| 2                    | 4,56±0,34                                                      | 0,02±0,009                                   | 0,64±0,05                                                              |
| 3                    | 2,05±0,09                                                      | 0,005±0,004                                  | 0,27±0,004                                                             |
| 4                    | 0,64±0,02                                                      | 0,002±0,001                                  | 0,13±0,001                                                             |

Зведена інформація про вивчення оптимальних умов одержання екстрактів із трави герані криваво-червоної та герані сибірської наведена в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Оптимальні умови одержання екстрактів**

| Трава                                  | Герань криваво-червона |            | Герань сибірська |            |             |
|----------------------------------------|------------------------|------------|------------------|------------|-------------|
| Екстрагент                             | Вода очищена           | Етанол 50% | Вода очищена     | Етанол 50% | Ацетон 50 % |
| Ступінь подрібнення ЛРС, мм            | 0,5-1,0                | 0,5-1,0    | 0,5-1,0          | 0,5-1,0    | 0,5-1,0     |
| Час екстракції, хв                     | 45                     | 30         | 45               | 30         | 30          |
| Співвідношення сировина/<br>екстрагент | 1:50                   | 1:30       | 1:30             | 1:30       | 1:30        |
| Кратність екстракції                   | 3                      | 2          | 4                | 4          | 4           |

### 3.3.2 Фармако-технологічні дослідження трави герані криваво-червоної і герані сибірської, розрахунок технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування сировини

Для вибору ємкості обладнання, підбору завантажувальних засобів, розрахунку кількості екстрагента і проведення оптимізації процесу екстрагування необхідно попередньо вивчити технологічні властивості подрібненої рослинної сировини.

Більшість технологічних властивостей ЛРС є взаємозв'язаними, тому, регулюючи деякі з них (наприклад, вологість, подрібненість) на стадії підготовки, можна чинити бажану дію на решту факторів, впливаючи тим самим на умови екстрагування загалом. Враховуючи вище наведене, нами в ході досліджень проведено визначення технологічних характеристик трави герані криваво-червоної та герані сибірської, а саме: вологість, ступінь подрібнення сировини, насипна густина до і після усадки, коефіцієнт набухання та поглинання. Результати дослідження сировини обох видів герані з розміром часток 0,5-1,0 мм наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

#### Технологічні властивості подрібненої трави герані криваво-червоної та герані сибірської (n=3)

| Фармако-технологічні показники, одиниці виміру | Результати визначень |                     |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                | <i>G. sanguineum</i> | <i>G. sibiricum</i> |
| Ступінь подрібнення сировини, мм               | 0,5-5,6              | 0,35-5,6            |
| Втрата в масі при висушуванні, %               | 9,4±0,6              | 9,2±0,3             |
| Насипна густина до усадки, г/мл                | 0,192±0,003          | 0,181±0,004         |
| Густина після усадки, г/мл                     | 0,235±0,002          | 0,234±0,004         |
| Здатність до усадки, мл                        | 38,0±3,0             | 49,7±8,3            |
| Коефіцієнт набухання у воді очищених           | 11,8±0,2             | 11,7±0,3            |
| Коефіцієнт набухання у етанолі 50 % (об/об)    | 9,8±0,7              | 9,8±1,2             |
| Коефіцієнт поглинання у воді очищених          | 4,3±0,7              | 4,0±0,5             |
| Коефіцієнт поглинання у етанолі 50 % (об/об)   | 3,8±0,2              | 3,7±0,3             |

Отже, на основі середніх значень фармако-технологічних властивостей трави герані криваво-червоної і герані сибірської, нами проведено розрахунок технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування сировини, та відповідно визначено:

- об'єм який буде займати сировина в перколяторі після набухання;
- об'єм екстрагента, що залишається в сировині (шроті) після зливання екстракту;
- об'єм екстрагента, необхідний для отримання відповідної кількості екстракту до визначеного співвідношення сировина : екстрагент (з врахуванням кількості екстрагента, що залишається в сировині після зливання екстракту).

Розрахунок технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування проведено для 50,0 г подрібненої трави герані криваво-червоної і герані сибірської. Результати подані у табл. 3.9.

*Таблиця 3.9*

**Технологічні параметри для проведення процесу екстрагування сировини**

| Екстрагент                    | Об'єм сировини в перколяторі після набухання, мл | Об'єм екстрагента, що залишається в шроті, мл | Об'єм екстрагента, необхідний для отримання екстракту 1:30, мл |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Трава герані криваво-червоної |                                                  |                                               |                                                                |
| Вода очищена                  | 590                                              | 215                                           | 1715                                                           |
| Етанол 50 %                   | 490                                              | 190                                           | 1690                                                           |
| Трава герані сибірської       |                                                  |                                               |                                                                |
| Вода очищена                  | 585                                              | 200                                           | 1700                                                           |
| Етанол 50 %                   | 490                                              | 185                                           | 1685                                                           |

Враховуючи визначені оптимальні умови екстракції діючих речовин із трави герані криваво-червоної, нами було одержано ряд водних та водно-спиртових рідких екстрактів. Для одержання екстрактів використовували метод багатократної



екстракції з перемішуванням сировини. Після висушування одержані сухі екстракти були стандартизовані за вмістом основних діючих речовин (табл. 3.10).

Вихід фітосубстанції сухого екстракту з трави герані сибірської становить 31,92 %, якщо в якості екстрагента використовували 50 % етанол, та 28,46 % при екстрагуванні водою очищеною [58].

Таблиця 3.10

**Характеристика сухих екстрактів, отриманих із трави герані криваво-червоної різними екстрагентами**

| Екстрагент      | Вихід фіто-<br>субстанції,<br>% | Кількісний вміст БАР, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , n = 5 |                                                    |                                                                                 |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                 | Сума<br>поліфенолів (у<br>перерахунку<br>на пірогалол)       | Сума<br>флавоноїдів (у<br>перерахунку<br>на рутин) | Сума<br>гідроксикоричних<br>кислот (у<br>перерахунку на<br>хлорогенову кислоту) |
| Вода<br>очищена | 25,70                           | 31,84±1,42                                                   | 4,96±0,23                                          | 5,46±0,33                                                                       |
| 50%<br>етанол   | 34,50                           | 39,77±1,89                                                   | 6,32±0,21                                          | 7,02±0,40                                                                       |

Враховуючи результати фармако-технологічних досліджень та відсотковий вихід фітосубстанції після висушування, для подальшого дослідження обрано в якості екстрагента 50 % етанол. Технологічна блок-схема виробництва сухого екстракту герані криваво-червоної або герані сибірської наведена на рис. 3.7.

Розроблено проекти ТР та МКЯ на сухі екстракти трави герані криваво-червоної (додаток І, І.1, І.2, І.3, акти апробації від 21.04.2021 р.) та герані сибірської (додаток ІІ, ІІ.1, ІІ.2, ІІ.3, акти апробації від 14.04.2021 р.), які апробовано в промислових умовах.

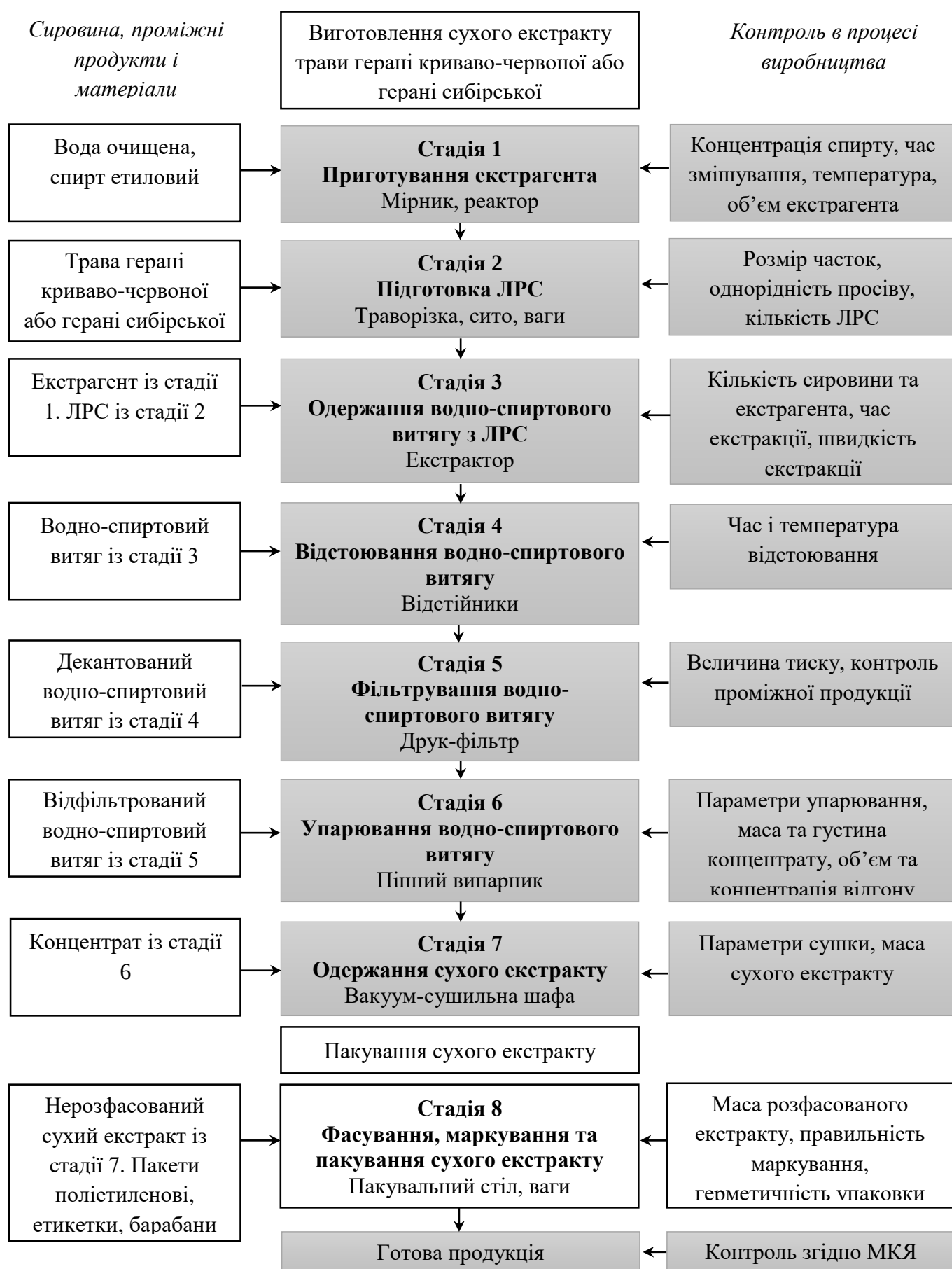


Рис. 3.7 Технологічна блок-схема виробництва сухого екстракту трави герані криваво-червоної або герані сибірської

### 3.3.3 Фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської

Готовий продукт – сухий екстракт трави герані криваво-червоної (*extractum Geranii sanguinei siccum*) являє собою порошок коричневого кольору. Сухий екстракт герані сибірської (*extractum Geranii sibirici siccum*) має буро-коричневе забарвлення (рис. 3.8). Обидва екстракти – гігроскопічні, тобто мають здатність до агрегації під дією вологи навколишнього середовища, а також специфічний запах.



Рис. 3.8 Фотографія сухого екстракту трави герані криваво-червоної (зліва) та герані сибірської (справа)

Для використання сухих екстрактів обох видів герані як технологічної субстанції потрібно вивчити їхні фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики, а саме: розміри і форма частинок, фракційний склад, текучість, кут природного укосу, насипна густина та густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, втрата в масі при висушуванні, коефіцієнт спресованості, стійкість до роздавлювання та силу виштовхування запресовки.

Останнім часом кристалографічні дослідження часто використовуються у фармацевтичній розробці різних ЛФ. Дане вивчення дозволить спрогнозувати необхідність використання деяких груп ДР для розробки складу і технології твердої ЛФ [79]. Також, форма і розміри частинок обумовлюють такі технологічні характеристики субстанцій, як сипучість, насипну масу тощо.

Дослідження форми та розміру частинок проводили за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Отриманні результати свідчать про те, що сухі екстракти обох видів герані являють собою коричневі прозорі пластинки з гладкою поверхнею, які представляють полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу (рис. 3.9). Лінійні розміри частинок сухого екстракту герані криваво-червоної становлять  $97,50 \pm 5,66$  мкм, а герані сибірської –  $123,67 \pm 8,39$  мкм.

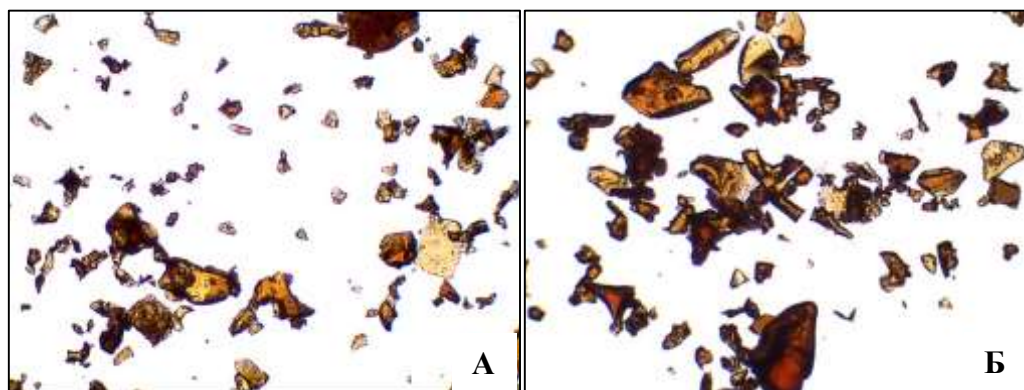


Рис. 3.9 Мікрофотографія сухого екстракту трави герані криваво-червоної (А) та герані сибірської (Б) при збільшенні у 80 разів

Від форми і розміру сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської залежить їхній фракційний склад, тому наступним етапом є його вивчення за допомогою ситового аналізу (рис. 3.10). Це в подальшому буде впливати на технологічні властивості і точність дозування ЛР.

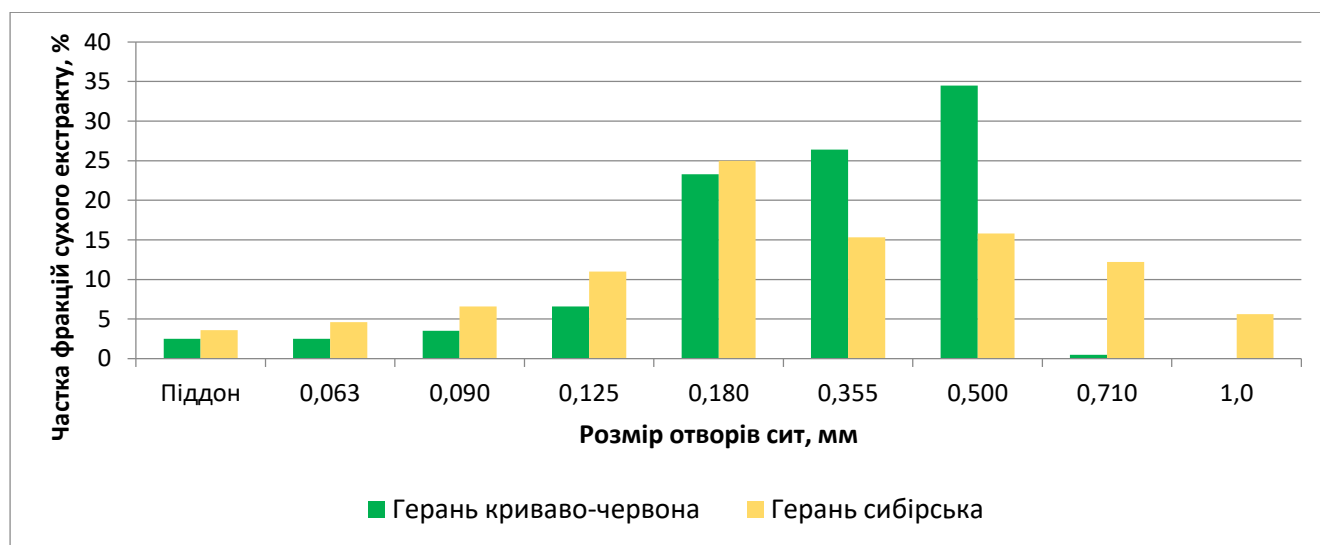


Рис. 3.10 Фракційний склад сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської

Отже, зважаючи на пластинчасту форму та нерівні краї частинок, а також на неоднорідність сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської, в подальшому це може свідчити про незадовільну плинність порошку та прогнозувати введення ДР із групи наповнювачів і змащуючих речовин.

Згідно сучасних фармакопейних вимог [36] вивчені основні технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської наведені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Результати дослідження технологічних властивостей сухих екстрактів  
трави герані криваво-червоної та герані сибірської (n=3)**

| Фармако-технологічні показники, одиниці<br>виміру | Результати визначень |                     |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                   | <i>G. sanguineum</i> | <i>G. sibiricum</i> |
| Насипна густина до усадки, г/мл                   | 0,59±0,01            | 0,63±0,01           |
| Густина після усадки, г/мл                        | 0,74±0,02            | 0,75±0,01           |
| Показник стисливості, %                           | 18,70±0,36           | 15,04±0,34          |
| Коефіцієнт Гауснера                               | 1,235±0,005          | 1,177±0,003         |
| Текучість (метод нерухомої лійки), сек/100 г      | 4,2±0,3              | 6,4±0,5             |
| Кут природного укусу, °                           | 37±3                 | 37±2                |
| Втрата в масі при висушуванні, %                  | 4,25±0,15            | 4,58±0,20           |
| Коефіцієнт спресованості, г/мм                    | 0,12±0,02            | 0,11±0,03           |
| Стійкість до роздавлювання за пресовки, Н         | 117±4                | 144±6               |
| Сила виштовхування, МПа                           | 3±0,6                | 2±0,5               |

Отримані сухі екстракти герані криваво-червоної та герані сибірської мають хорошу текучість, що підтверджується результатами показника стисливості та коефіцієнтом Гауснера, а також велику насипну густину та малий кут природного укусу, тому на їх основі можна отримати таблетки методом прямого пресування.

### 3.4 Вивчення фармакологічної активності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

#### 3.4.1 Дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

Перш за все, проводили дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської окремо та в суміші. Для цього використовували метод двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) в умовах *in vitro* згідно ДФУ [36]. У дослідах використовували стандартизовану добову суспензію тест-штамів наступних мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653, концентрація клітин в яких становила 0,5 за McFarland. Дослідження проводили в 10-кратній повторності.

2 мл розведеного розчину одного із сухих екстрактів трави герані сибірської або герані криваво-червоної, або їхньої суміші у різних співвідношеннях, вносили в першу пробірку з 2 мл бульйону та двократно послідовно розводили його. У всі пробірки, що містили 2 мл серійно розведеної субстанції, а також в контрольну пробірку (з рідким поживним середовищем) вносили по 0,2 мл однодобової зависі тест-культури мікроорганізмів. Оцінку результатів проводили за ступенем пригнічення росту тієї чи іншої тест-культури мікроорганізмів досліджуваної субстанції у певному розведенні (табл. 3.12). Статистичний аналіз одержаних результатів проводили методом варіаційної статистики з визначенням середніх значень величин, середньої похибки. Достовірність відмінностей між середніми значеннями під час проведення аналізу оцінювали, використовуючи критерій Стьюдента (t). Відмінність між величинами вважали достовірною, коли ймовірність різниці  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 3.12

**Визначення антимікробної та протигрибкової активності сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної окремо та в суміші**

| Тест-культури мікроорганізмів                   | Екстракт ГС | Екстракт ГКЧ | Суміш екстрактів ГС і ГКЧ (1:1) | Суміш екстрактів ГС і ГКЧ (3:1) | Суміш екстрактів ГС і ГКЧ (1:3) |
|-------------------------------------------------|-------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Мінімальна бактеріостатична концентрація, мг/мл |             |              |                                 |                                 |                                 |
| <i>S. aureus</i>                                | 6,25        | 12,5         | 25                              | 6,25                            | 6,25                            |
| <i>E. coli</i>                                  | 50          | 6,25         | 25                              | 12,5                            | 12,5                            |
| <i>B. subtilis</i>                              | 6,25        | 6,25         | 12,5                            | 12,5                            | 6,25                            |
| <i>P. aeruginosa</i>                            | 25          | 12,5         | 12,5                            | 12,5                            | 12,5                            |
| <i>C. albicans</i>                              | 50          | 50           | 6,25                            | 6,25                            | 6,25                            |
| Мінімальна бактерицидна концентрація, мг/мл     |             |              |                                 |                                 |                                 |
| <i>S. aureus</i>                                | 12,5        | 25           | 50                              | 12,5                            | 12,5                            |
| <i>E. coli</i>                                  | 100         | 12,5         | 50                              | 25                              | 25                              |
| <i>B. subtilis</i>                              | 12,5        | 12,5         | 25                              | 25                              | 12,5                            |
| <i>P. aeruginosa</i>                            | 50          | 25           | 25                              | 25                              | 25                              |
| <i>C. albicans</i>                              | 100         | 100          | 12,5                            | 12,5                            | 12,5                            |

Примітка. ГС – Герань сибірська; ГКЧ – Герань криваво-червона

Одержані результати показали, що сухі екстракти герані сибірської та герані криваво-червоної проявляють антимікробну активність. Протигрибкова дія виявилась слабкою при дослідженні екстрактів окремо, проте у суміші вона значно сильніша. Найкращою комбінацією виявилась суміш екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної у співвідношенні 1:3.

Для підсилення антимікробної та протигрибкової дії вирішено додати ефірну олію шавлії мускатної, так як вона часто використовується в стоматології при місцевих захворюваннях ротової порожнини [46, 143]. Тому за допомогою цього ж методу двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі проводили

дослідження активності суміші сухих екстрактів герані сибірської і герані криваво-червоної у співвідношенні 1:3 та ефірної олії шавлії мускатної (ПрАТ «Золотоніська ПКФ» на замовлення ТОВ «Ароматика»), яка додавалась у різній кількості в умовах *in vitro* згідно ДФУ [36].

До 2 г суміші сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної у співвідношенні 1:3 додавали різну кількість ефірної олії шавлії мускатної. У першу пробу додавали 10 крапель олії, у другу – 20 крапель, у третю – 40 крапель. Отриману суміш розводили у співвідношенні 1:10. 2 мл одержаного розчину вносили в першу пробірку з 2 мл бульйону та двократно послідовно розводили його. У всі пробірки, що містили 2 мл серійно розведеної субстанції, а також в контрольну пробірку (з рідким поживним середовищем) вносили по 0,2 мл однодобової зависі тест-культури мікроорганізмів. Оцінку результатів та статистичний аналіз проводили аналогічно як і в попередньому дослідженні. Результати подані у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

**Бактерицидна (фунгіцидна) активність суміші екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної (1:3) з ефірною олією шавлії у різній концентрації**

| Тест-культури<br>мікроорганізмів | Мінімальна бактерицидна концентрація, мг/мл |       |      |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-------|------|
|                                  | 1                                           | 2     | 3    |
| <i>S. aureus</i>                 | 5,8                                         | 1,65  | 4,1  |
| <i>E. coli</i>                   | 5,8                                         | 3,3   | 4,1  |
| <i>B. subtilis</i>               | 5,8                                         | 3,3   | 8,2  |
| <i>P. aeruginosa</i>             | 5,8                                         | 3,3   | 8,2  |
| <i>C. albicans</i>               | 2,9                                         | 0,825 | 2,05 |

Примітка. 1 – суміш екстрактів з 10 краплями ефірної олії шавлії мускатної; 2 – з 20 краплями ефірної олії шавлії мускатної; 3 – з 40 краплями ефірної олії шавлії мускатної

Згідно табл. 3.13 найвища бактерицидна та фунгіцидна активність виявилась у суміші сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної із 20 краплями ефірної олії шавлії мускатної, що у співвідношенні є 1:3:1,2 (1 частина сухого екстракту герані сибірської, 3 частини сухого екстракту герані криваво-червоної та



1,2 частини ефірної олії шавлії мускатної). Для забезпечення антимікробної та протигрибкової активності цієї композиції щодо усіх досліджуваних штамів мікроорганізмів необхідно гарантувати мінімальну бактерицидну концентрацію у кількості 3,3 мг/мл.

### 3.4.2 Дослідження протизапальної активності та гострої токсичності фармацевтичної композиції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

Для підтвердження *протизапальної активності* були проведені порівняльні дослідження суміші сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної із ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні 1:3:1,2, і відомих протизапальних ЛЗ кетанолу, диклофенаку та кверцетину на моделі карагенінового набряку стопи у щурів (табл. 3.14) [41]. Суміш фітоекстрактів з ефірною олією використовували у дозі 200 мг/кг.

Таблиця 3.14

#### Порівняльна оцінка протизапальної активності суміші фітоекстрактів з ефірною олією

| Досліджувані речовини                                                                                      | Доза, мг/кг | Відсоток приросту об'єму лапи на 4-ту год | Показник пригнічення запальної реакції, % |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Контроль                                                                                                   | -           | 143,5±2,1                                 | -                                         |
| Суміш фітоекстрактів герані сибірської, герані криваво-червоної та ефірної олії шавлії мускатної (1:3:1,2) | 200         | 112,4±1,9*                                | 21,7                                      |
| Кетанол                                                                                                    | 10          | 82,4±5,4*                                 | 38,6                                      |
| Диклофенак                                                                                                 | 8           | 75,7±3,5*                                 | 43,6                                      |
| Кверцетин                                                                                                  | 50          | 123,1±2,3*                                | -                                         |

Примітка. \* - зміни достовірні відносно контрольної групи тварин.

Результати досліджень статистично оброблені з використанням пакета прикладних програм «STATISTIKA» на комп'ютері з програмним забезпеченням «Excel».

Після введення флогогенного агента карагеніну у тварин першої групи контролю спостерігали виразний набряк лапки, що зростав поступово і був максимальним через 4-5 годин спостережень. У зоні набряку фіксували ціаноз, а тварини при переміщенні, внаслідок болю, уникали наступати на уражену лапку.

Результати дослідження свідчать, що запропонована суміш рослинних екстрактів і ефірної олії проявляє дещо нижчу протизапальну активність, ніж відомі нестероїдні протизапальні засоби. Але, враховуючи те, що терапевтичний ефект при застосуванні рослинних препаратів розвивається поступово, без побічної дії, а досліджувана суміш не проявляє токсичних властивостей, можна рекомендувати застосування її для створення ЛЗ.

Вивчали *гостру токсичність* фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані сибірської, герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні – 1:3:1,2. Дослідження проводили на нелінійних статевозрілих білих мишах-самцях, які утримувались на стандартному раціоні з вільним доступом до води.

Максимальна введена доза становила більше 6000 мг/кг. Вона не викликала загибелі тварин та клінічних симптомів інтоксикації за весь період спостереження (14 днів). Це дозволяє за класифікацією Сидорова К. К. віднести досліджувану фармацевтичну композицію до V класу небезпеки – практично нетоксичні речовини.

### Висновки до розділу 3

1. На фармацевтичному ринку України 59 % ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці становлять синтетичні препарати, і лише 30 % – це ЛЗ природного походження. У складі досліджуваної групи рослинних препаратів 77 % є вітчизняного виробництва, а 33 % – імпортного. Асортимент рослинних ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці є одноманітним і представлений переважно ЛРС та настоянками вітчизняного виробництва.

2. Проведено фармако-технологічні дослідження подрібненої трави герані криваво-червоної та герані сибірської, що дозволило підібрати технологічні параметри для проведення процесу екстрагування даної ЛРС. Вибрано метод та оптимальні умови екстрагування трави герані криваво-червоної, обрано оптимальну концентрацію екстрагента для максимального вилучення БАР з ЛРС.

3. Досліджено та розроблено технологію сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської. Досліджено фармако-технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської. На основі одержаних результатів здійснено вибір методу одержання таблеток.

4. Доведено антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні – 1:3:1,2.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Vronska L. V., Darzuli N. P., Beley S. Ya., Kozak I. V., Denys A. I., Beley N. M., Barchuk O. Z., Koval V. M., Chubka M. B., Melnyk O. A., Onyshkiv O. I. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine. *Наука и Инновация*. 2018. № 2. С. 87-94. (Особистий внесок: проведення дослідження, аналіз отриманих даних, написання статті).

2. Benzel I. L., Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Benzel L. V., Pokryshko O. V. Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial properties. *International Journal of Green Pharmacy*. Apr-Jun 2018. Vol. 12 № 2. P. 142-147 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, обробка й узагальнення одержаних даних, написання та підготовка статті до друку).

3. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку таблетованих фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: збірник праць науково-практичної конференції з*

міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, Львів, 28-29 вересня 2018 р. Львів, «Ліга-Прес», 2018. С. 222.

4. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Аналіз фармацевтичного ринку України фітопрепаратів вітчизняного виробництва. *«Хімія природних сполук»*: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 125-126.

5. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Отримання сухого екстракту з трави герані сибірської та вивчення його технологічних властивостей. *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»*: матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, Харків, 14-15 листопада 2017 р. Харків: НФаУ, 2017. С. 62-63.

6. Гордієнко О. І. Отримання сухого екстракту з трави герані криваво-червоної та вивчення його технологічних властивостей. Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2018. С. 183-184.

7. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення кристалографічних властивостей та фракційного складу сухого екстракту трави *Geranium sibiricum*. *«Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку»*: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 77.

8. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В. Дослідження протизапальної дії фітосубстанції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 263-264.

## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

#### 4.1 Вибір раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині

При виборі раціональних ДР для отримання таблеток, що застосовуються у ротовій порожнині, враховували фізичні та технологічні властивості отриманих сухих екстрактів, ефірної олії та їх кількостей в складі таблеток. За допомогою мікробіологічних досліджень встановлено, що оптимальне співвідношення інгредієнтів є наступним – сухий екстракт герані криваво-червоної : сухий екстракт герані сибірської : ефірна олія шавлії мускатної як 3:1:1,2. Кількість АФІ на одну таблетку становить 33 мг (див. розділ 3).

Для експерименту обрано 30 ДР, які використовуються вітчизняними та зарубіжними фармацевтичними підприємствами для отримання таблеток методом прямого пресування. Усі вони розділені на 6 груп (факторів) по 5 речовин (рівнів) у кожній (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Допоміжні речовини, які вивчалися в процесі розробки технології таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині методом прямого пресування**

| Фактори             | Рівні факторів                                                                                                                    |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                   | 2                                                                                                                                 |
| <i>A</i> – сорбенти | $a_1$ – аеросил 200<br>$a_2$ – аеросил 380<br>$a_3$ – неусілін UFL 2<br>$a_4$ – неусілін US 2<br>$a_5$ – магній карбонат основний |

| 1                               | 2                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>B</i> – наповнювачі          | $b_1$ – МКЦ 102<br>$b_2$ – МКЦ 200<br>$b_3$ – просолв SMCC 90<br>$b_4$ – просолв EASYtab SP<br>$b_5$ – МКЦ бурст                                                                                             |
| <i>C</i> – розпушувачі          | $c_1$ – крохмаль кукурудзяний<br>$c_2$ – натрій кроскармелоза<br>$c_3$ – натрій карбоксиметилкрохмаль<br>$c_4$ – натрій крохмальгліколят<br>$c_5$ – крохмаль прежелатинізований                              |
| <i>D</i> – цукри                | $d_1$ – манітол 60<br>$d_2$ – парлітол 500 DC<br>$d_3$ – лудіпрес<br>$d_4$ – мікроцелак 100<br>$d_5$ – парлітол 100 SD                                                                                       |
| <i>E</i> – ковзні речовини      | $e_1$ – кальцій гідрофосфат безводний<br>$e_2$ – компактрол (кальцій сульфат дигідрат)<br>$e_3$ – емкомпрес (кальцій гідрофосфат дигідрат)<br>$e_4$ – МагГран (магній оксид гранульований)<br>$e_5$ – Ді-Пак |
| <i>F</i> – змащувальні речовини | $f_1$ – магній стеарат<br>$f_2$ – кальцій стеарат<br>$f_3$ – кислота стеаринова<br>$f_4$ – натрій стеарилфумарат<br>$f_5$ – натрій лаурилсульфат                                                             |

При складанні рецептури таблеткових сумішей вміст сухого екстракту трави герані криваво-червоної в одній таблетці складав 0,019 г, сухого екстракту трави герані сибірської – 0,0064 г, ефірної олії шавлії мускатної – 0,0076 г, сорбенту (фактор А) – 0,02 г, наповнювача (фактор В) – 0,0775 г, розпушувача (фактор С) – 0,03 г, цукрів

(фактор D) і ковзних речовин (фактор E) по 0,0435 г, змащувальних речовин (фактор F) – 0,0025 г. Середня маса таблеток становила 0,25 г.

Враховуючи властивості, як діючих, так і ДР їхнє змішування проводилось в певній послідовності. Спочатку по черзі змішували, попередньо відважені, наповнювачі, розпушувачі, цукри та ковзні речовини з екстрактами обох видів герані. Потім додавали сорбенти разом з ефірною олією шавлії мускатної до, попередньо отриманої, суміші. В останню чергу вносили змащувальні речовини.

В якості плану експерименту використовували 5x5 гіпер-греко-латинський квадрат четвертого порядку. Експеримент складався із 25-ти серій, кожна з яких досліджували двічі по всіх фармако-технологічних показниках. Матриця планування експерименту та результати дослідження мас для таблетування, а також таблеток із сухими екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної наведена в табл. 4.2.

**Шестифакторний план на основі 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку та результати дослідження порошкових мас і таблеток**

| №<br>се-<br>рії | A              | B              | C              | D              | E              | F              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' | y <sub>6</sub> | y <sub>6</sub> ' | y <sub>7</sub> | y <sub>7</sub> ' | y <sub>8</sub> | y <sub>8</sub> ' | y <sub>9</sub> | y <sub>9</sub> ' | y <sub>10</sub> | y <sub>10</sub> ' | D    | D'   |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|-------------------|------|------|
| 1.              | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>1</sub> | f <sub>1</sub> | 0,38           | 0,37             | 0,56           | 0,55             | 107,6          | 104,8            | 40             | 38               | 5              | 4                | 4              | 3                | 4,48           | 4,32             | 55             | 56               | 1,18           | 1,15             | 3,7             | 2,9               | 0,04 | 0,02 |
| 2.              | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>2</sub> | f <sub>2</sub> | 0,39           | 0,39             | 0,56           | 0,56             | 85,2           | 84,0             | 33             | 32               | 5              | 4                | 3              | 4                | 6,30           | 5,96             | 82             | 88               | 2,27           | 2,26             | 0,4             | 0,6               | 0    | 0    |
| 3.              | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>3</sub> | f <sub>3</sub> | 0,37           | 0,36             | 0,54           | 0,53             | 57,4           | 62,4             | 40             | 38               | 5              | 4                | 3              | 3                | 5,39           | 4,88             | 75             | 79               | 0,24           | 0,25             | 1,1             | 1,9               | 0,39 | 0,17 |
| 4.              | a <sub>1</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>4</sub> | f <sub>4</sub> | 0,37           | 0,37             | 0,57           | 0,57             | 104,4          | 101,2            | 38             | 36               | 3              | 3                | 3              | 2                | 5,97           | 5,46             | 26             | 27               | 6,20           | 6,17             | 0,1             | 0,2               | 0    | 0    |
| 5.              | a <sub>1</sub> | b <sub>5</sub> | c <sub>5</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>5</sub> | f <sub>5</sub> | 0,42           | 0,43             | 0,63           | 0,64             | 90,1           | 85,6             | 35             | 34               | 3              | 3                | 2              | 3                | 6,25           | 5,76             | 34             | 40               | 1,96           | 1,94             | 3,0             | 3,3               | 0    | 0    |
| 6.              | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>4</sub> | f <sub>5</sub> | 0,39           | 0,39             | 0,61           | 0,61             | 96,6           | 102,4            | 40             | 39               | 5              | 4                | 3              | 3                | 7,20           | 6,81             | 76             | 79               | 0,53           | 0,50             | 0,7             | 0,8               | 0,01 | 0,03 |
| 7.              | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>5</sub> | f <sub>1</sub> | 0,39           | 0,38             | 0,58           | 0,57             | 85,2           | 80,8             | 39             | 37               | 4              | 4                | 4              | 4                | 6,51           | 6,02             | 186            | 191              | 0,38           | 0,32             | 12,3            | 14,3              | 0,10 | 0,11 |
| 8.              | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>1</sub> | f <sub>2</sub> | 0,38           | 0,37             | 0,57           | 0,56             | 63,4           | 59,2             | 40             | 40               | 3              | 3                | 3              | 4                | 8,14           | 7,85             | 67             | 71               | 2,58           | 2,52             | 6,2             | 5,2               | 0    | 0    |
| 9.              | a <sub>2</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>5</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>2</sub> | f <sub>3</sub> | 0,39           | 0,39             | 0,59           | 0,59             | 96,7           | 95,2             | 39             | 38               | 5              | 4                | 4              | 3                | 4,88           | 4,22             | 117            | 119              | 0,21           | 0,25             | 8,6             | 8,8               | 0,51 | 0,21 |
| 10.             | a <sub>2</sub> | b <sub>5</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>3</sub> | f <sub>4</sub> | 0,46           | 0,45             | 0,64           | 0,63             | 68,0           | 64,8             | 43             | 40               | 4              | 3                | 3              | 2                | 3,60           | 3,14             | 27             | 29               | 1,60           | 1,58             | 0,8             | 0,6               | 0    | 0    |
| 11.             | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>2</sub> | f <sub>4</sub> | 0,48           | 0,47             | 0,74           | 0,73             | 80,8           | 76,0             | 38             | 38               | 5              | 5                | 4              | 5                | 4,60           | 4,32             | 76             | 82               | 0,26           | 0,28             | 2,2             | 1,8               | 0,45 | 0,58 |
| 12.             | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>3</sub> | f <sub>5</sub> | 0,52           | 0,52             | 0,81           | 0,81             | 66,0           | 64,8             | 40             | 40               | 5              | 4                | 3              | 4                | 5,04           | 4,71             | 56             | 59               | 0,37           | 0,32             | 0,7             | 1,4               | 0,12 | 0,28 |
| 13.             | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>5</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>4</sub> | f <sub>1</sub> | 0,48           | 0,48             | 0,78           | 0,78             | 80,1           | 80,8             | 33             | 32               | 5              | 4                | 4              | 4                | 5,11           | 4,62             | 80             | 82               | 0,47           | 0,45             | 6,7             | 6,1               | 0,45 | 0,39 |
| 14.             | a <sub>3</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>5</sub> | f <sub>2</sub> | 0,48           | 0,47             | 0,74           | 0,73             | 62,0           | 61,6             | 34             | 32               | 5              | 5                | 5              | 4                | 5,98           | 5,23             | 107            | 108              | 0,58           | 0,56             | 24,3            | 25,1              | 0    | 0    |
| 15.             | a <sub>3</sub> | b <sub>5</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>1</sub> | f <sub>3</sub> | 0,54           | 0,55             | 0,89           | 0,90             | 47,0           | 43,2             | 27             | 25               | 4              | 4                | 4              | 3                | 7,87           | 7,45             | 67             | 71               | 1,54           | 1,51             | 0,7             | 0,6               | 0    | 0    |
| 16.             | a <sub>4</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>5</sub> | f <sub>3</sub> | 0,52           | 0,53             | 0,74           | 0,75             | 54,4           | 51,2             | 35             | 34               | 4              | 3                | 3              | 3                | 6,60           | 6,13             | 109            | 114              | 0,64           | 0,63             | 5,5             | 7,0               | 0,06 | 0,03 |
| 17.             | a <sub>4</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>5</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>1</sub> | f <sub>4</sub> | 0,51           | 0,50             | 0,74           | 0,73             | 40,3           | 40,8             | 35             | 33               | 5              | 4                | 4              | 3                | 4,65           | 4,33             | 85             | 95               | 0,27           | 0,28             | 0,8             | 2,0               | 0,45 | 0,21 |
| 18.             | a <sub>4</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>2</sub> | f <sub>5</sub> | 0,49           | 0,49             | 0,69           | 0,69             | 66,4           | 64,8             | 34             | 33               | 5              | 4                | 4              | 4                | 3,54           | 3,12             | 138            | 166              | 0,13           | 0,12             | 56,0            | 62,0              | 0    | 0    |
| 19.             | a <sub>4</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>3</sub> | f <sub>1</sub> | 0,47           | 0,46             | 0,68           | 0,67             | 56,8           | 56,0             | 37             | 35               | 5              | 4                | 3              | 4                | 4,38           | 4,03             | 134            | 138              | 0,14           | 0,15             | 1,6             | 1,3               | 0,26 | 0,61 |
| 20.             | a <sub>4</sub> | b <sub>5</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>4</sub> | f <sub>2</sub> | 0,63           | 0,62             | 0,89           | 0,88             | 35,2           | 34,4             | 37             | 35               | 4              | 3                | 2              | 1                | 5,42           | 4,93             | 35             | 37               | 2,94           | 2,92             | 0,4             | 0,2               | 0    | 0    |
| 21.             | a <sub>5</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>5</sub> | d <sub>4</sub> | e <sub>3</sub> | f <sub>2</sub> | 0,51           | 0,50             | 0,76           | 0,75             | 24,9           | 24,0             | 39             | 38               | 5              | 4                | 2              | 3                | 2,50           | 2,63             | 61             | 63               | 0,68           | 0,66             | 3,7             | 4,1               | 0    | 0,16 |
| 22.             | a <sub>5</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>5</sub> | e <sub>4</sub> | f <sub>3</sub> | 0,54           | 0,55             | 0,76           | 0,77             | 26,1           | 26,2             | 41             | 40               | 4              | 3                | 1              | 1                | 5,17           | 4,89             | 53             | 66               | 0,74           | 0,73             | 5,9             | 2,9               | 0    | 0    |
| 23.             | a <sub>5</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | e <sub>5</sub> | f <sub>4</sub> | 0,46           | 0,47             | 0,69           | 0,70             | 27,2           | 27,3             | 47             | 45               | 5              | 4                | 3              | 4                | 4,76           | 4,62             | 44             | 42               | 0,75           | 0,76             | 1,3             | 1,0               | 0,04 | 0,07 |
| 24.             | a <sub>5</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | e <sub>1</sub> | f <sub>5</sub> | 0,57           | 0,57             | 0,78           | 0,78             | 21,0           | 21,0             | 38             | 37               | 4              | 3                | 3              | 2                | 7,17           | 6,79             | 37             | 40               | 2,02           | 1,98             | 0,9             | 1,0               | 0    | 0    |
| 25.             | a <sub>5</sub> | b <sub>5</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>3</sub> | e <sub>2</sub> | f <sub>1</sub> | 0,68           | 0,69             | 0,93           | 0,94             | 20,1           | 20,1             | 35             | 33               | 3              | 3                | 2              | 2                | 5,90           | 5,22             | 15             | 17               | 1,29           | 1,28             | 0,3             | 0,3               | 0    | 0    |

Примітки: y<sub>1</sub>, y<sub>1</sub>' – насипна густина першої і другої серії, г/см<sup>3</sup>; y<sub>2</sub>, y<sub>2</sub>' – густина після усадки першої і другої серії, г/см<sup>3</sup>; y<sub>3</sub>, y<sub>3</sub>' – текучість першої і другої серії, с/100г; y<sub>4</sub>, y<sub>4</sub>' – кут природного укосу першої і другої серії, град.; y<sub>5</sub> і y<sub>5</sub>' – характеристика процесу пресування першої і другої серії, бали; y<sub>6</sub> і y<sub>6</sub>' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії, бали; y<sub>7</sub> і y<sub>7</sub>' – однорідність маси таблеток першої та другої серії, ±%; y<sub>8</sub> і y<sub>8</sub>' – стійкість таблеток до роздавлювання першої та другої серії, Н; y<sub>9</sub> і y<sub>9</sub>' – стираність таблеток першої та другої серії, %; y<sub>10</sub> і y<sub>10</sub>' – час розпадання таблеток першої та другої серії, хв; D і D' – функція бажаності.



Отримані результати дослідження підлягали дисперсійному аналізу. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних наведені в додатку Г. У тих випадках, коли експериментальне значення критерію Фішера було більшим табличного, робили висновки про значущість вивченого фактора.

Внаслідок обробки статистичних результатів 25 серій таблеток було вивчено вплив ДР на основні фармако-технологічні показники таблетної маси і таблеток з екстрактами герані сибірської і герані криваво-червоної та ефірною олією шавлії мускатної. Для візуалізації результатів побудовано діаграми, які показують найоптимальніший компонент із групи ДР, що має статистичну значущість при дослідженні певного технологічного параметру.

Отриману таблеткову масу, перш за все, досліджували на вільну насипну густину ( $\gamma_1$ ). Ранжований ряд переваг серед груп ДР має наступний вигляд:  $A > B > C > D (E) > F$ . Усі фактори є значущими. Вплив фактора А на вільну насипну густину зображено на рис. 4.1.

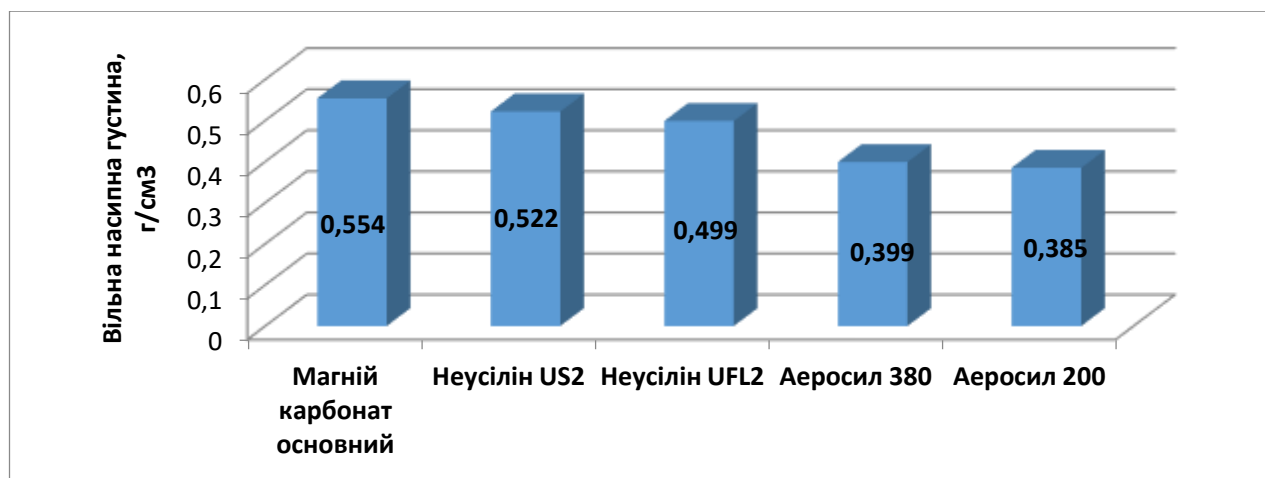


Рис. 4.1 Вплив сорбентів на вільну насипну густину порошкових сумішей для таблетування

Серед цієї групи ДР найкращими виявились магній карбонат основний та неусілін US 2. Найменше значення насипної густини показали таблетні маси з аеросилом 380 та аеросилом 200.

Вплив наповнювачів (фактор В) на вільну насипну густину зображено на рис. 4.2.

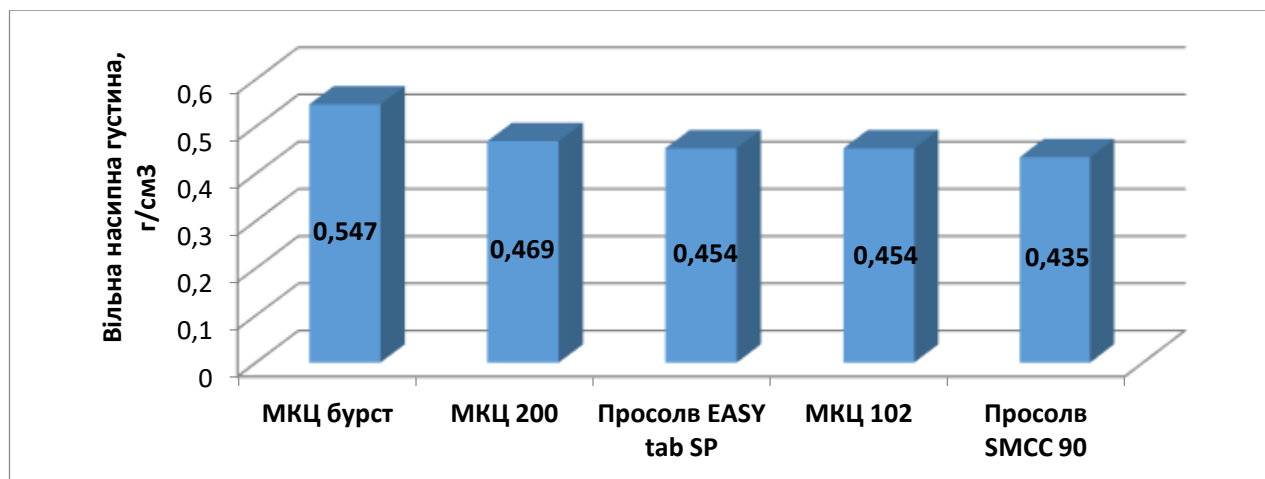


Рис. 4.2 Вплив наповнювачів на вільну насипну густину порошкових сумішей для таблетування

Аналіз даних рис. 4.2 показав, що найбільшу насипну густину має таблетна маса із МКЦ бурст, а найменшу – із просолв SMCC 90. Інші три наповнювачі мають приблизно однакові середні значення насипної густини.

Серед розпушувачів (фактор С) перше місце займає натрій крохмальгліколят із вільною насипною густиною  $0,495 \text{ г/см}^3$ , друге – натрій карбоксиметилкрохмаль ( $0,484 \text{ г/см}^3$ ), третє – крохмаль кукурудзяний ( $0,468 \text{ г/см}^3$ ), четверте – крохмаль прежелатинізований ( $0,461 \text{ г/см}^3$ ) і п'яте – натрій кроскармелоза ( $0,451 \text{ г/см}^3$ ).

Вплив цукрів (фактор D) можна зобразити наступним ранжованим рядом переваг: лудіпрес = парлітол 500 DC ( $0,484 \text{ г/см}^3$ ) > манітол 60 ( $0,475 \text{ г/см}^3$ ) > мікроцелак 100 ( $0,459 \text{ г/см}^3$ ) > парлітол 100 SD ( $0,457 \text{ г/см}^3$ ).

Ряд переваг серед ковзних речовин (фактор E), в свою чергу, можна подати у наступному вигляді: компактрол ( $0,486 \text{ г/см}^3$ ) > МагГран ( $0,482 \text{ г/см}^3$ ) > кальцій гідрофосфат безводний ( $0,474 \text{ г/см}^3$ ) > емкомпрес ( $0,462 \text{ г/см}^3$ ) > Ді-Пак ( $0,455 \text{ г/см}^3$ ).

Останніми досліджувались змащувальні речовини (фактор F). Найбільше значення вільної насипної густини отримали при використанні натрій лаурилсульфату ( $0,479 \text{ г/см}^3$ ) і магній стеарату ( $0,478 \text{ г/см}^3$ ). З допомогою кальцій стеарату і кислоти стеаринової вдалось одержати однакові результати густини, а саме –  $0,474 \text{ г/см}^3$ . Найменше значення продемонструвала таблетна маса із натрій стеарилфумаратом ( $0,454 \text{ г/см}^3$ ).

Наступний технологічний показник, який визначався у всіх 25 серіях таблетної маси— це густина після усадки. Ранжований ряд виглядає наступним чином :  $A > B > C (E) > D > F$ . Усі фактори є значущими. Вплив фактора А на густину після усадки зображено на рис. 4.3.

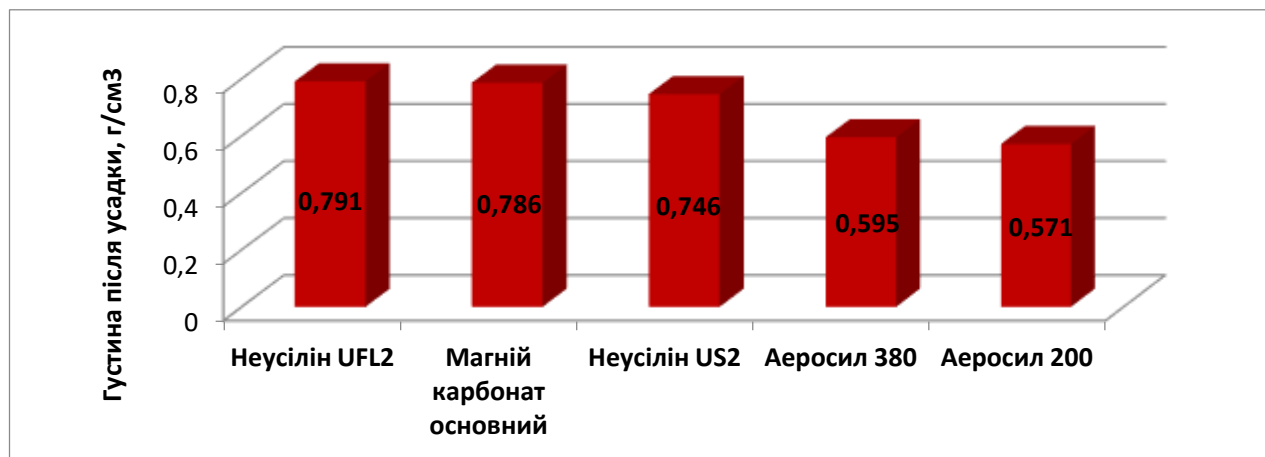


Рис. 4.3 Вплив сорбентів на густину після усадки порошкових сумішей для таблетування

Найбільшу густину після усадки мають таблетні маси із такими сорбентами як: неусілін UFL 2, магній карбонат основний та неусілін US 2. Найменшу густину після усадки мають таблетні маси з аеросилом 380 та аеросилом 200.

Вплив наповнювачів (фактор В) на густину після усадки зображено на рис. 4.4.

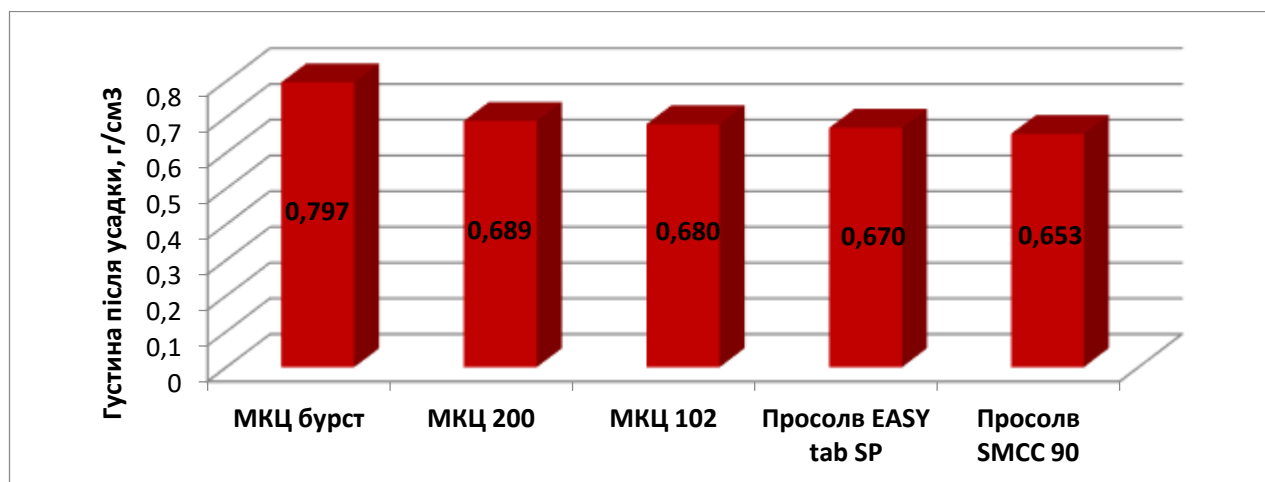


Рис. 4.4 Вплив наповнювачів на густину після усадки порошкових сумішей для таблетування

Серед наповнювачів найкращим виявився МКЦ бурст. Другу позицію займає МКЦ 200, третю – МКЦ 102. Найменше значення густини після усадки у таблетної маси із просолв SMCC 90.

Перше місце серед розпушувачів (фактор С) займає натрій крохмальгліколят із густиною після усадки  $0,725 \text{ г/см}^3$ , друге – натрій карбоксиметилкрохмаль ( $0,702 \text{ г/см}^3$ ), третє – крохмаль прежелатинізований ( $0,699 \text{ г/см}^3$ ), четверте – натрій кроскармелоза ( $0,687 \text{ г/см}^3$ ) і п'яте – крохмаль кукурудзяний ( $0,676 \text{ г/см}^3$ ).

Вплив цукрів (фактор D) можна зобразити наступним ранжованим рядом переваг: лудіпрес ( $0,710 \text{ г/см}^3$ ) > манітол 60 ( $0,707 \text{ г/см}^3$ ) > парлітол 500 DC ( $0,700 \text{ г/см}^3$ ) > мікроцелак 100 ( $0,697 \text{ г/см}^3$ ) > парлітол 100 SD ( $0,675 \text{ г/см}^3$ ).

Ряд переваг серед ковзних речовин (фактор E), в свою чергу, можна подати у наступному вигляді: МагГран ( $0,722 \text{ г/см}^3$ ) > кальцій гідрофосфат безводний ( $0,706 \text{ г/см}^3$ ) > компактрол ( $0,702 \text{ г/см}^3$ ) > емкомпрес ( $0,682 \text{ г/см}^3$ ) > Ді-Пак ( $0,677 \text{ г/см}^3$ ).

Останніми досліджувались змашувальні речовини (фактор F). Найбільше значення густини після усадки отримали при використанні кислоти стеаринової ( $0,706 \text{ г/см}^3$ ), натрій лаурилсульфату ( $0,705 \text{ г/см}^3$ ) і магній стеарату ( $0,704 \text{ г/см}^3$ ). Дещо менше значення густини одержали при наявності у таблетній масі кальцій стеарату ( $0,700 \text{ г/см}^3$ ) та натрій стеарилфумарату ( $0,674 \text{ г/см}^3$ ).

Також визначено текучість 25 серій таблетної маси. Ранжований ряд має наступний вигляд: A > B > E > F > C > D. Усі фактори є значущими, проте найбільше на текучість впливає фактор A (рис. 4.5).

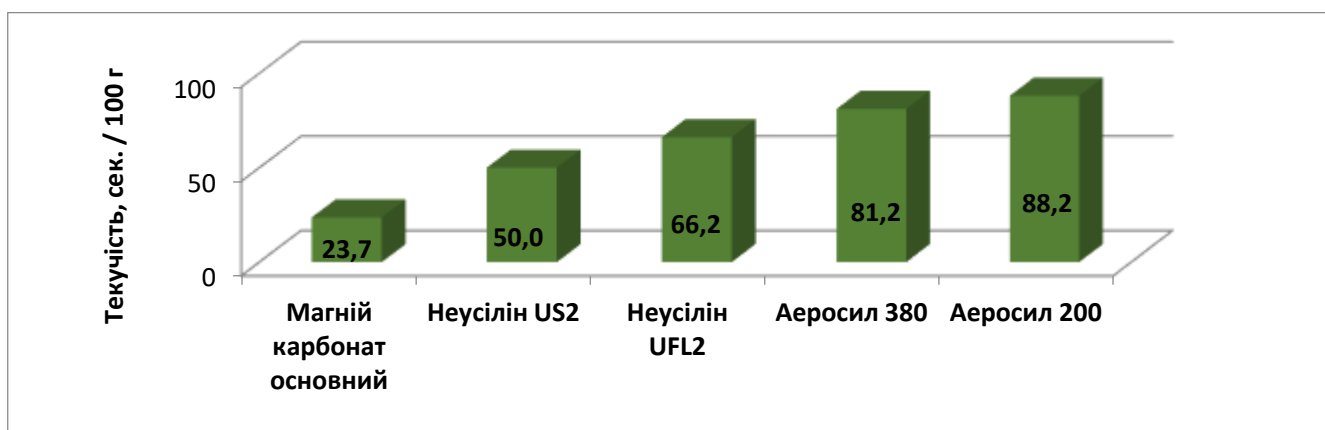


Рис. 4.5 Вплив сорбентів на текучість порошкових сумішей для таблетування

Найкращі реологічні властивості таблетної маси отримано при додаванні магній карбонат основного, а найгірші при наявності аеросилу 380 та аеросилу 200.

Вплив наповнювачів (фактор В) на текучість таблетної маси можна зобразити наступним ранжованим рядом: МКЦ бурст (50,8 с/100 г) > просолв SMCC 90 (58,9 с/100 г) > МКЦ 200 (59,9 с/100 г) > просолв EASYtab SP (67,5 с/100 г) > МКЦ 102 (72,2 с/100 г).

Серед розпушувачів (фактор С) найменше значення текучості у таблетної маси із натрій карбоксиметилкрохмалем (55,4 с/100 г), а найбільше – у крохмалю прежелатинізованого (65,8 с/100 г). Середні показники показали наступні ДР: натрій крохмальгліколят (60,4 с/100 г), натрій кроскармелоза (62,5 с/100 г) і крохмаль кукурудзяний (65,2 с/100 г).

Оцінюючи групу цукрів (фактор D), їх можна розмістити у вигляді наступного ранжованого ряду: лудіпрес (56,3 с/100 г) > парлітол 500 DC (61,0 с/100 г) > парлітол 100 SD (62,0 с/100 г) > мікроцелак 100 (64,1 с/100 г) > манітол 60 (65,9 с/100 г).

Найкращу текучість серед ковзних речовин (фактор E) отримували при використанні емкомпресу (54,5 с/100 г), йому поступаються кальцій гідрофосфат безводний (54,8 с/100 г) і Ді-Пак (65,2 с/100 г), найгірші результати текучості отримали при введенні МагГран (68,7 с/100 г) та компактролу (68,9 с/100 г).

При вивченні впливу змащувальних речовин (фактор F) на текучість маси для таблетування було встановлено, що найкраще значення забезпечує використання кальцію стеарату (53,3 с/100 г), який мав переваги над кислотою стеариноюю (55,9 с/100г), натрію стеарилфумаратом (63,0 с/100 г), натрію лаурилсульфатом (67,8 с/100г) і магній стеаратом (69,2 с/100 г).

Таблетна маса також піддавалась визначенню кута природного укусу. Ранжований ряд груп ДР представлений наступним чином: A > D > E > B > F > C. Усі фактори значущі. Вплив сорбентів (фактор A) зображено на рис. 4.6.

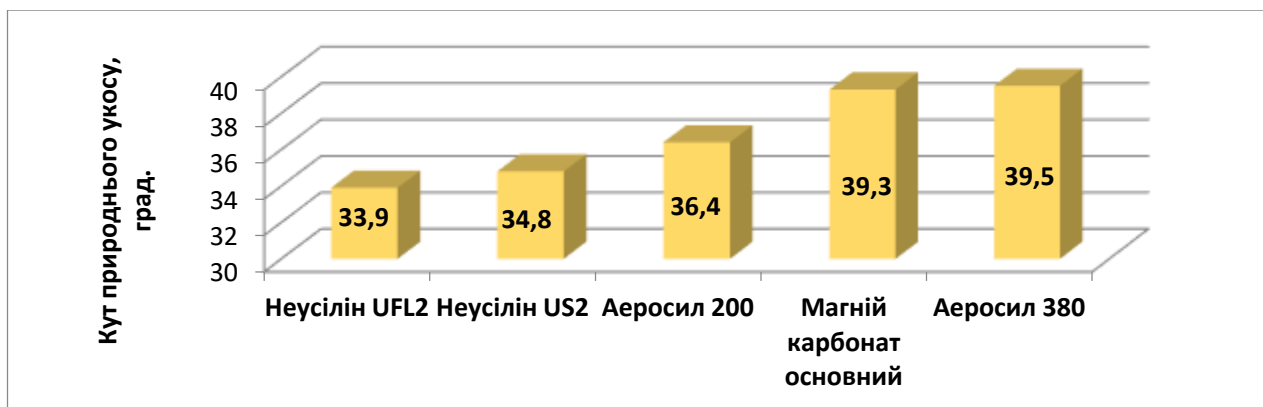


Рис. 4.6 Вплив сорбентів на кут природного укосу порошкових сумішей для таблетування

Найменше значення кута природного укосу спостерігається у таблетної маси з неусіліном UFL 2 та неусіліном US 2, а найбільший – з магній карбонат основним та аеросилом 380.

Вплив цукрів (фактор D) на кут природного укосу таблетмаси зображено на рис. 4.7.

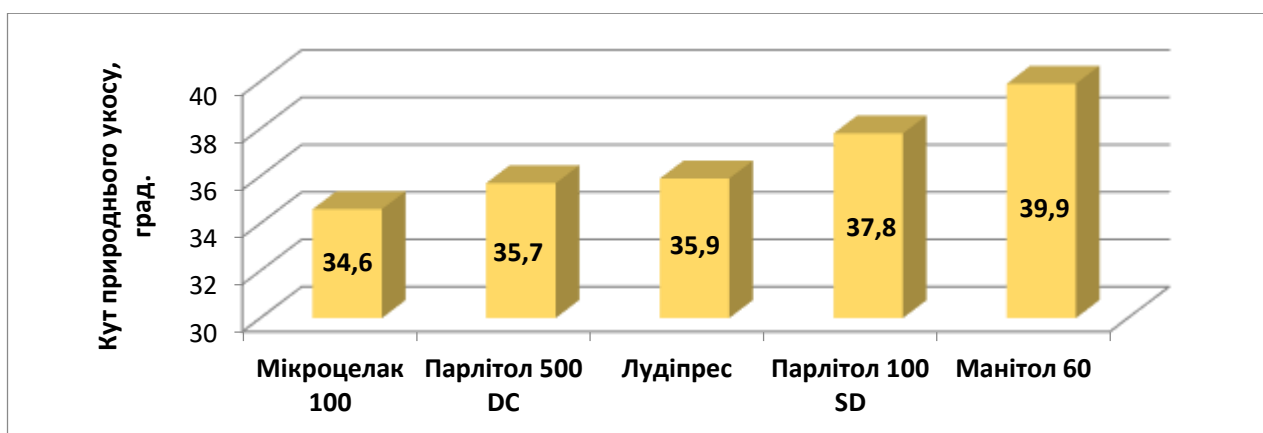


Рис. 4.7 Вплив цукрів на кут природного укосу порошкових сумішей для таблетування

Найменше значення кута природного укосу спостерігається при додаванні мікроцелаку 100, парлітолу 500 DC та лудіпресу. При наявності у таблетмасі манітолу 60 даний технологічний показник був найбільшим.

Вплив наповнювачів (фактор В) на кут природного укусу порошкових мас можна зобразити наступним ранжованим рядом переваг: МКЦ бурст ( $34,3^\circ$ ) > просолв EASYtab SP ( $36,4^\circ$ ) > МКЦ 200 ( $37,0^\circ$ ) > МКЦ 102 ( $37,9^\circ$ ) > просолв SMCC 90 ( $38,2^\circ$ ).

Найменше значення кута природного укусу порошкових мас серед розпушувачів (фактор С) отримали при використанні крохмалю прежелатинізованого ( $35,6^\circ$ ). Наступні позиції в ряді переваг займають: натрій кроскармелоза ( $36,0^\circ$ ), натрій крохмальгліколят ( $37,1^\circ$ ), крохмаль кукурудзяний ( $37,5^\circ$ ) та натрій карбоксиметилкрохмаль ( $37,7^\circ$ ).

При дослідженні впливу ковзних речовин (фактор Е) на значення кута природного укусу сумішей для таблетування отримали наступні результати: кальцій гідрофосфат безводний ( $35,7^\circ$ ), компактрол ( $35,3^\circ$ ), МагГран ( $37,1^\circ$ ), Ді-Пак ( $37,2^\circ$ ), емкомпрес ( $39,0^\circ$ ).

Остання група ДР, що досліджувалась – це змащувальні речовини (фактор F). Їхній ранжований ряд виглядає наступним чином: кислота стеаринова ( $35,7^\circ$ ) > магній стеарат ( $35,9^\circ$ ) > кальцій стеарат ( $36,0^\circ$ ) > натрій лаурилсульфат ( $37,0^\circ$ ) > натрій стеарилфумарат ( $39,3^\circ$ ).

Під час пресування таблетної маси оцінювався сам процес пресування за 5-ти бальною шкалою. Групи ДР у ранжованому ряду розмістились у наступному порядку: В (С) > А > D (Е) > F. У даному випадку значущими є тільки три фактори, а саме: наповнювачі, розпушувачі, сорбенти. На рис. 4.8 зображено вплив фактора В на процес пресування таблетної маси.

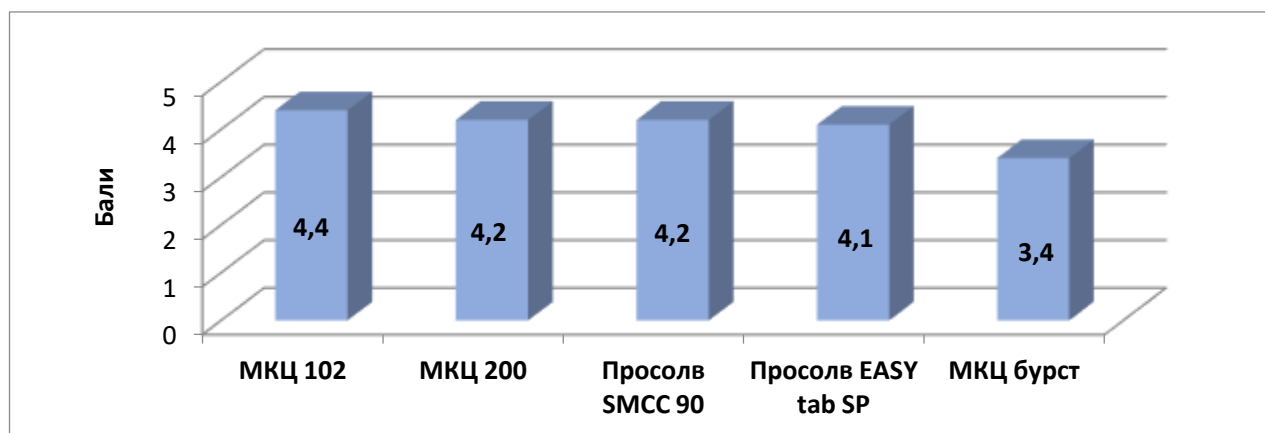


Рис. 4.8 Вплив наповнювачів на процес пресування порошкових сумішей для таблетування

Найкращим наповнювачем у процесі просування виявилась МКЦ 102. МКЦ 200 та просолв SMCC 90 мають однакові середні значення – 4,2 бали. Найгірші результати показала МКЦ бурст.

Серед розпушувачів найкращим у процесі пресування є натрій кроскармелоза, а найгіршим – натрій крохмальгліколят (рис. 4.9). Середні результати показали крохмаль кукурудзяний та прежелатинізований.

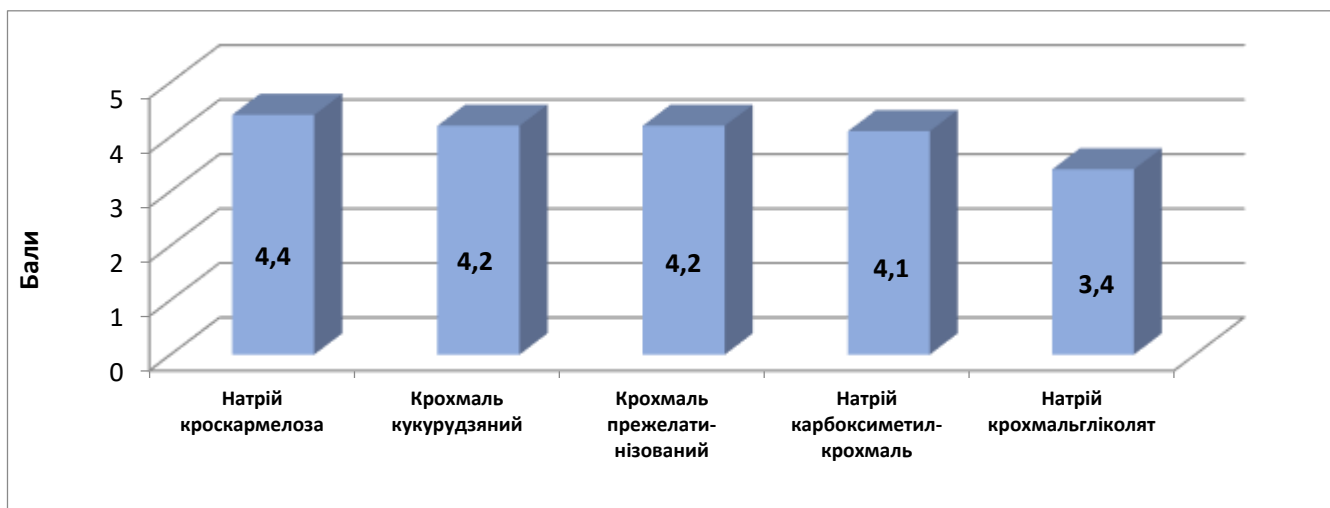


Рис. 4.9 Вплив розпушувачів на процес пресування порошкових сумішей для таблетування

Згідно даних рис. 4.10, найкращим сорбентом є неусілін UFL 2, на другому місці неусілін US 2, на третьому – аеросил 380 і аеросил 200. Найменше значення у балах отримав магній карбонат основний.

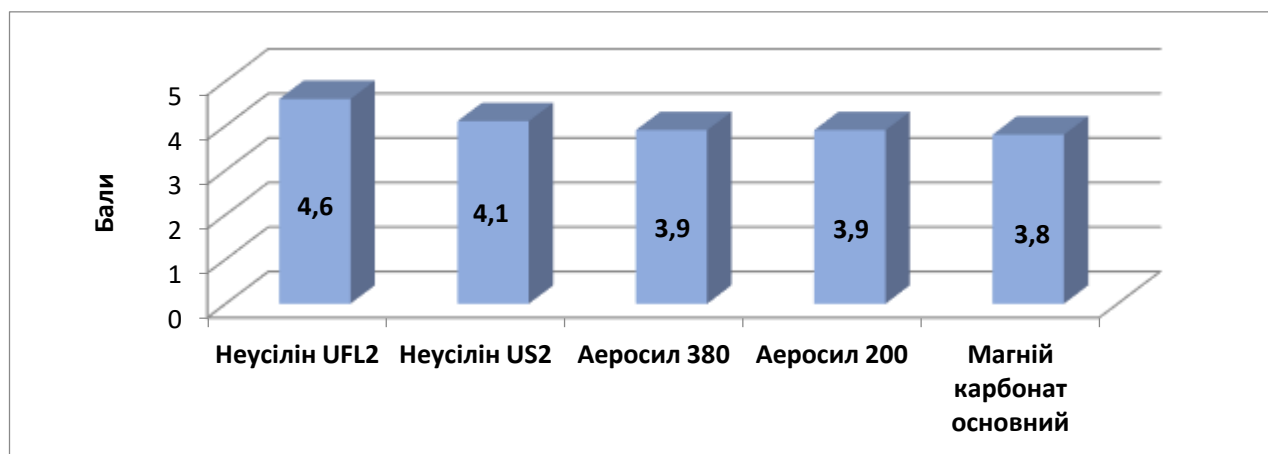


Рис. 4.10 Вплив сорбентів на процес пресування порошкових сумішей для таблетування



Після пресування таблетної маси, досліджували у балах зовнішній вигляд таблеток. Групи ДР за важливістю розмістились наступним чином:  $A > E > B > F > C > D$ . Значущими є тільки три фактори: сорбенти, ковзні речовини та наповнювачі.

Аналіз даних, представлених на рис. 4.11 показав, що найкращим серед сорбентів є неусілін UFL 2, а найгірші результати продемонстрував магній карбонат основний. За допомогою решти сорбентів вдалось одержати таблетки із середніми значеннями у 3 бали.

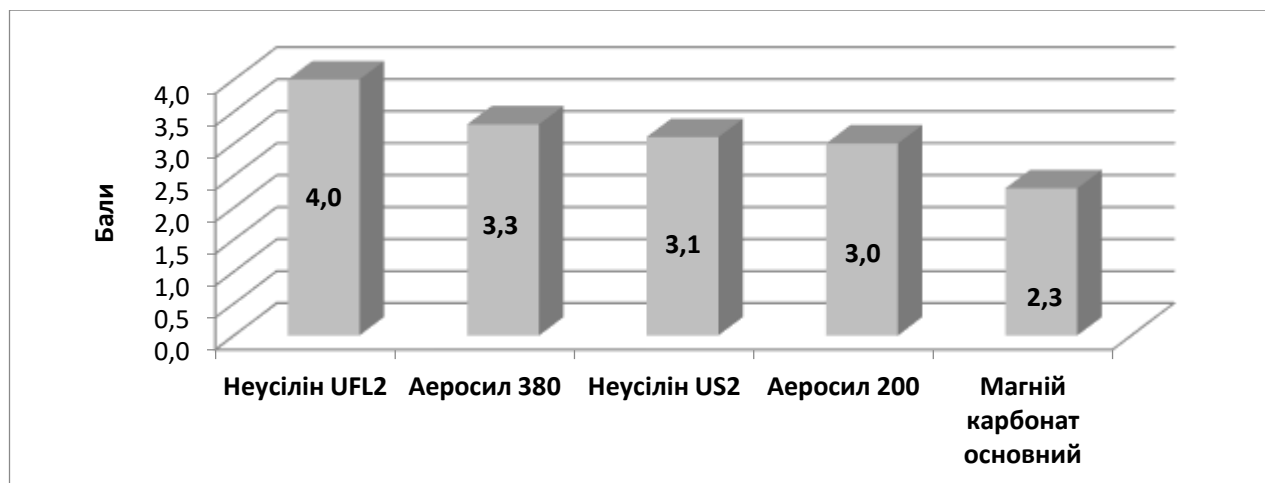


Рис. 4.11 Вплив сорбентів на зовнішній вигляд таблеток

Як видно з рис. 4.12, найкращими ковзними речовинами, які забезпечують гарний зовнішній вигляд таблеток, є компактрол (кальцій сульфат дигідрат) та Ді-Пак. Найменше значення у балах отримала ДР МагГран (магній оксид гранульований).

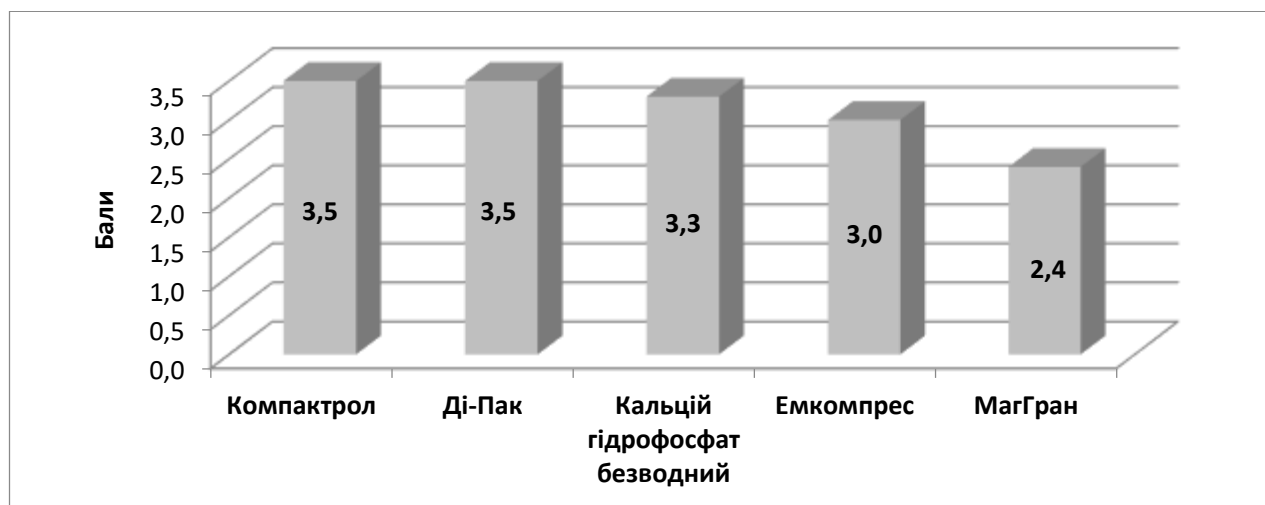


Рис. 4.12 Вплив ковзних речовин на зовнішній вигляд таблеток

Згідно даних рис. 4.13 серед наповнювачів на першому місці знаходиться просолв SMCC 90. За допомогою даної ДР вдалось отримати таблетки з найкращим зовнішнім виглядом. Одинакові середні результати показали МКЦ 102 та просолв EASYtab SP, а найгірший результат отримано при вмісті у таблетках МКЦ бурст.

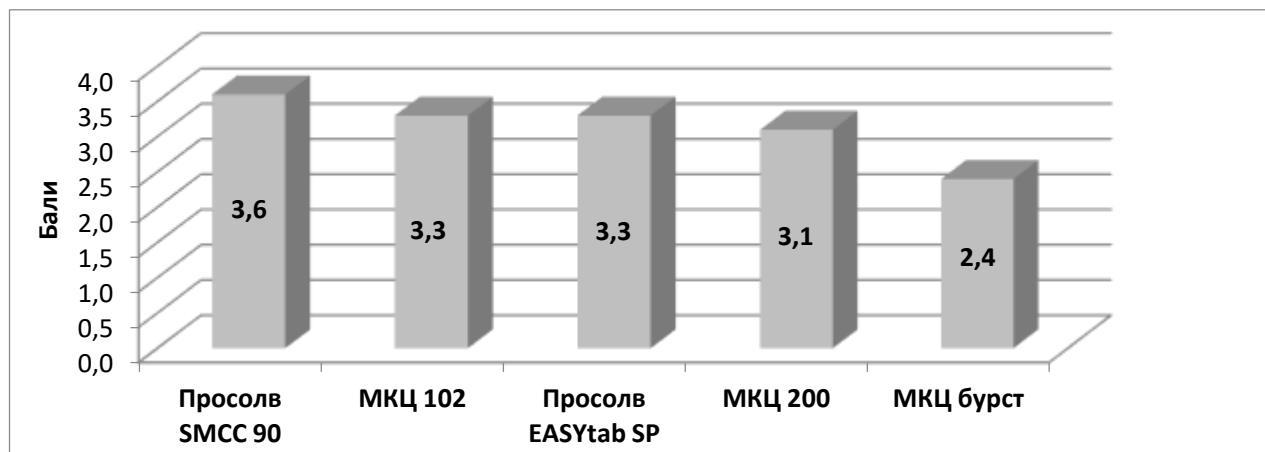


Рис. 4.13 Вплив наповнювачів на зовнішній вигляд таблеток

Запресовані таблетки досліджувались на однорідність маси. Ранжований ряд ДР виглядає наступним чином: E > C > F > A > D > B. В даному випадку усі фактори є значущими.

Серед усіх ковзних речовин тільки компактрол (кальцій сульфат дигідрат) та емкомпрес (кальцій гідрофосфат дигідрат) мають однорідність маси в межах  $\pm 5\%$  (рис. 4.14).

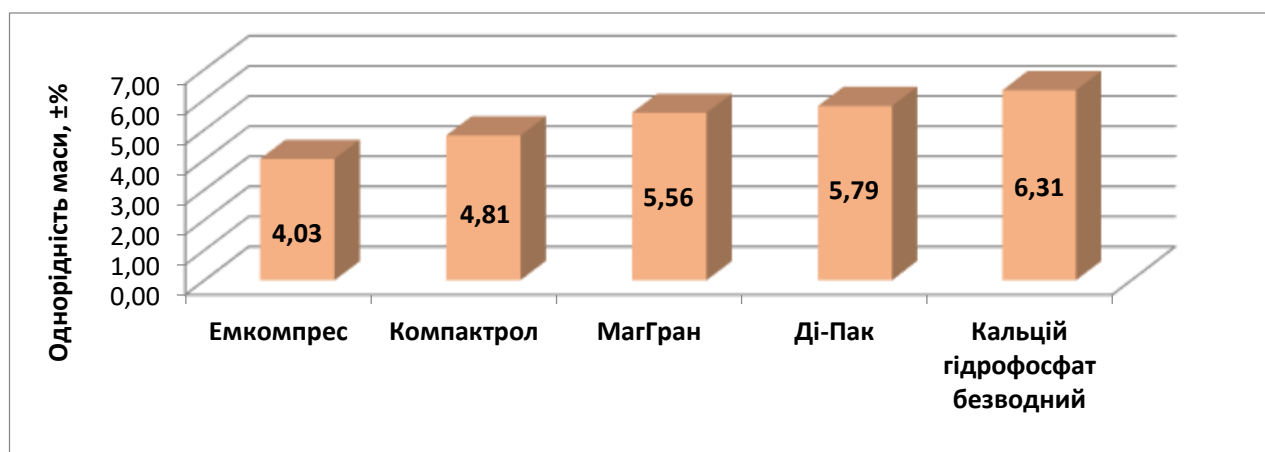


Рис. 4.14 Вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток

Зважаючи на результати досліджень, представлених на рис. 4.15, можна зробити висновок, що із групи розпушувачів тільки крохмаль кукурудзяний та крохмаль прежелатинізований дозволяють отримати таблетки з однорідністю маси меншої  $\pm 5\%$ .

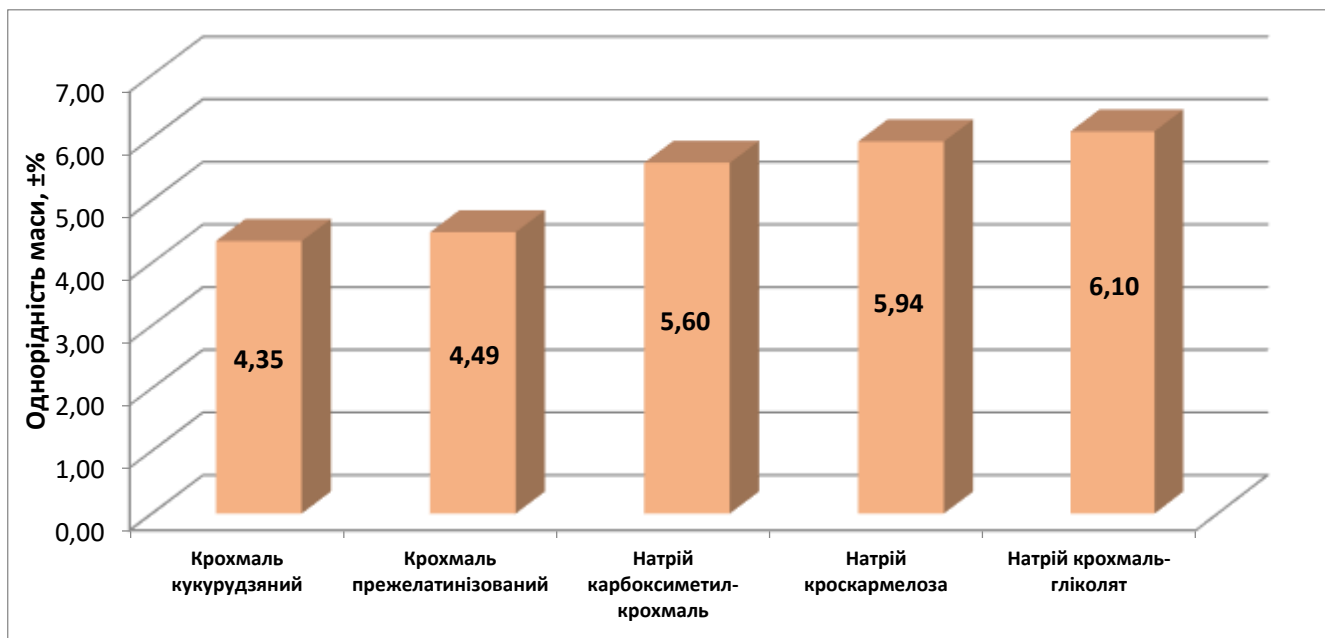


Рис. 4.15 Вплив розпушувачів на однорідність маси таблеток

Згідно рис. 4.16, найменшу однорідність маси мають таблетки із натрій стеарилфумарат. За допомогою інших ДР вдалось одержати таблетки з однорідністю маси більше  $\pm 5\%$ .

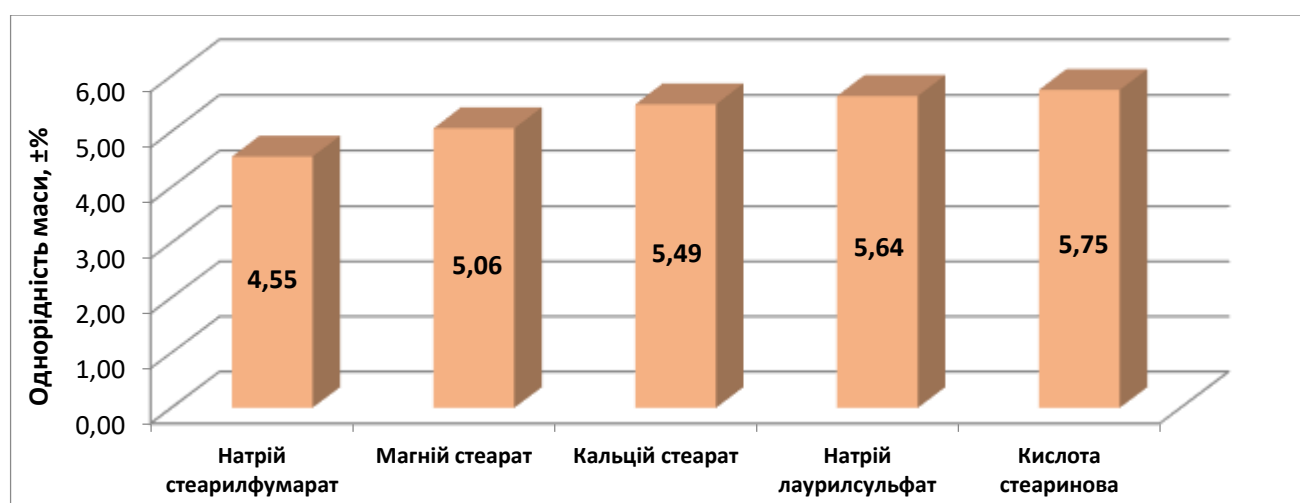


Рис. 4.16 Вплив змащувальних речовин на однорідність маси таблеток

Серед досліджених сорбентів (фактор А) за позитивним впливом на однорідність маси таблеток на першому місці стоїть неусілін US 2 ( $\pm 4,71$  %), який має перевагу над магній карбонат основним ( $\pm 4,97$  %). Таблетки із аеросилом 200, неусіліном UFL 2 та аеросилом 380 мали однорідність маси більше, ніж  $\pm 5$  %.

Із групи наповнювачів (фактор В) тільки МКЦ 102 дозволив отримати таблетки із однорідністю маси в межах  $\pm 5$  %, а саме  $\pm 4,96$  %. Результати інших ДР виглядають наступним чином: просолв SMCC 90 ( $\pm 5,20$  %), МКЦ 200 ( $\pm 5,36$  %), просолв EASYtab SP ( $\pm 5,41$  %), МКЦ бурст ( $\pm 5,55$  %).

Вплив цукрів (фактор D) на однорідність маси таблеток можна зобразити наступним ранжованим рядом: манітол 60 ( $\pm 4,74$  %) > мікроцелак 100 ( $\pm 5,11$  %) > парлітол100 SD = парлітол500 DC ( $\pm 5,54$  %) > лудіпрес ( $\pm 5,56$  %).

Також досліджували стійкість таблеток до роздавлювання. Усі групи ДР по значимості у даному фармако-технологічному випробуванні розмістились наступним чином: A > B > E > F > D > C. Усі фактори – значущі. Найбільше на стійкість таблеток до роздавлювання впливають сорбенти та наповнювачі, що графічно зображено на рис. 4.17 та 4.18.

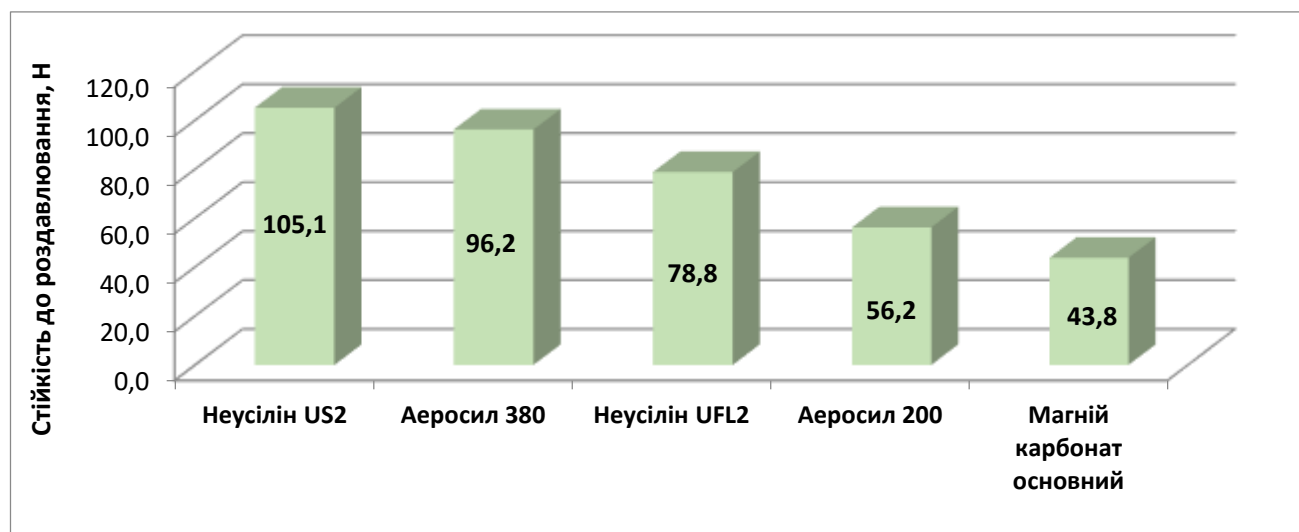


Рис. 4.17 Вплив сорбентів на стійкість таблеток до роздавлювання

Високу стійкість до роздавлювання показали таблетки із вмістом неусіліну US 2 та аеросилу 380. Найменші показники були отримані при дослідженні таблеток із аеросилом 200 та магній карбонат основним.

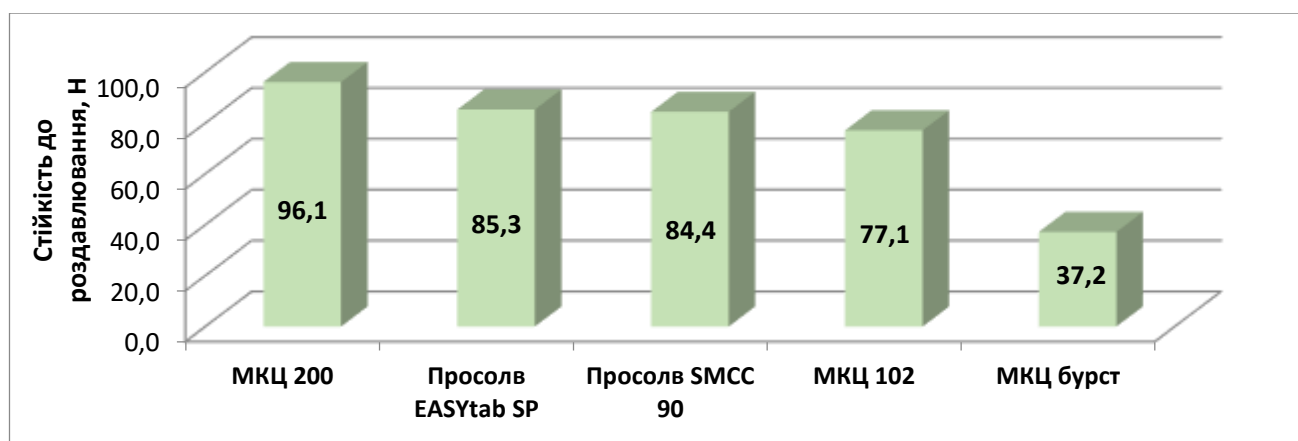


Рис. 4.18 Вплив наповнювачів на стійкість таблеток до роздавлювання

Хорошу стійкість до роздавлювання показали таблетки із МКЦ 200, просолв EASYtab SP та просолв SMCC 90. Найменш міцними виявились таблетки із вмістом МКЦ бурст.

Вплив розпушувачів (фактор С) на стійкість таблеток до роздавлювання можна проілюструвати наступним рядом переваг: натрій карбоксиметилкрохмаль (83,8 Н) > натрій кроскармелоза (82,1 Н) > крохмаль кукурудзяний (80,5 Н) > крохмаль прежелатинізований (77,6 Н) > натрій крохмальгліколят (56,1 Н).

Найвищу міцність серед цукрів (фактор D) забезпечує мікроцелак 100 (99,6 Н), наступними в ряді речовин є парлітол 100 SD (76,1 Н) та лудіпрес (73,6 Н), які мають перевагу над парлітолом 500 DC (68,8 Н) та манітолом 60 (62,0 Н).

Серед ковзних речовин (фактор E) найбільш стійкими до роздавлювання були таблетки, що містили в своєму складі Ді-Пак (97,5 Н), який має перевагу над компактролом (90,0 Н), емкомпресом (72,1 Н), кальцій гідрофосфат безводним (64,4 Н) та МагГран (56,1 Н).

Найкращу міцність таблеток серед змащувальних речовин (фактор F) забезпечує магнію стеарат (95,4 Н), який має перевагу над кислотою стеариноюю (87,0 Н), натрій лаурилсульфатом (72,5 Н), кальцій стеаратом (71,9 Н) та натрій стеарилфумаратом (53,3 Н).

Наступною досліджувалась стираність таблеток. У ранжованому ряду групи ДР розмістились наступним чином: A > E > B > C > F > D. Усі фактори є значущими.

Найвагомішими у даному фармако-технологічному випробуванні виявились сорбенти та ковзні речовини (рис. 4.19 і рис. 4.20).

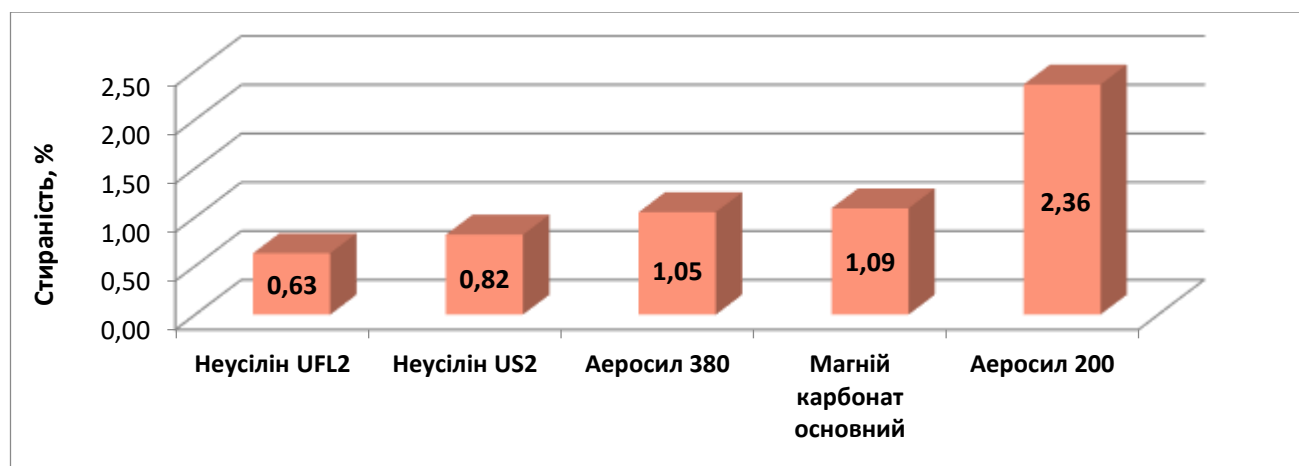


Рис. 4.19 Вплив сорбентів на стираність таблеток

Після проведеного дослідження видимих змін таблеток не було виявлено. Найменшу стираність мають таблетки із неусіліном UFL 2 та неусіліном US 2, а найбільшу – із аеросил 200.

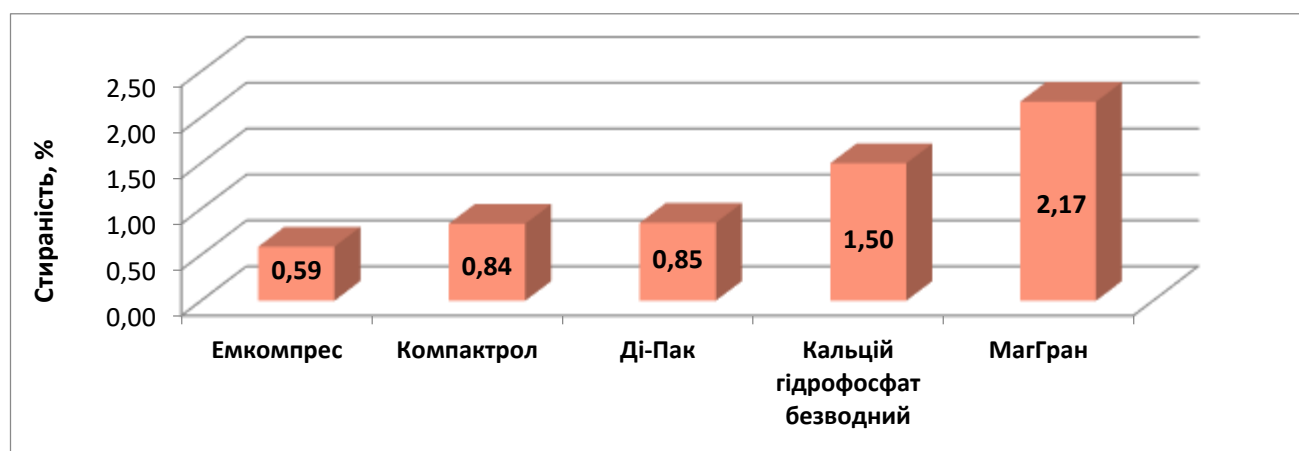


Рис. 4.20 Вплив ковзних речовин на стираність таблеток

Дане фармако-технологічне випробування пройшли тільки таблетки із вмістом компактролу, емкомпресу та Ді-Пак. Найбільше значення стираності отримано з вмістом МагГран.

Наповнювачі (фактор В) впливають на показник стираності таблеток наступним чином. Найменшу стираність забезпечує МКЦ 102 (0,65 %), який має

перевагу над МКЦ 200 (0,79 %), просолв SMCC 90 (0,83 %). Дане випробування не пройшли таблетки із просолв EASYtab SP (1,83 %) та МКЦ бурст (1,86 %).

Серед вивчених розпушувачів (фактор С) найменше значення стираності таблеток забезпечував крохмаль прежелатинізований (0,72 %), за ним розташувався – крохмаль кукурудзяний (0,84 %). Таблетки, які містили в своєму складі натрій кроскармелозу (1,04 %), натрій карбоксиметилкрохмаль (1,16 %) та натрій крохмальгліколят (2,20 %), дане випробування не пройшли.

Серед цукрів (фактор D) тільки використання лудіпресу дало змогу отримати таблетки, які відповідали вимогам ДФУ, із значенням стираності – 0,58 %. Таблетки із манітолом 60 (1,09 %), парлітолом 100 SD (1,13 %), парлітолом 500 DC (1,39 %) та мікроцелаком 100 (1,77 %) випробування стираності не пройшли.

Найменшу стираність таблеток серед змащувальних речовин (фактор F) забезпечує кислота стеаринова (0,67 %), яка має перевагу над магній стеаратом (0,68 %) та натрій лаурилсульфатом (0,99 %). Дане випробування не пройшли таблетки із кальцій стеаратом (1,79 %) та натрій стеарилфумаратом (1,82 %).

Потім таблетки досліджували на розпадання. Групи ДР розмістились у ранжованому ряді наступним чином:  $C > E > D > B > A > F$ . Усі фактори є значущими. Найбільший вплив на даний фармако-технологічний показник мають розпушувачі, що представлено на рис. 4.21.

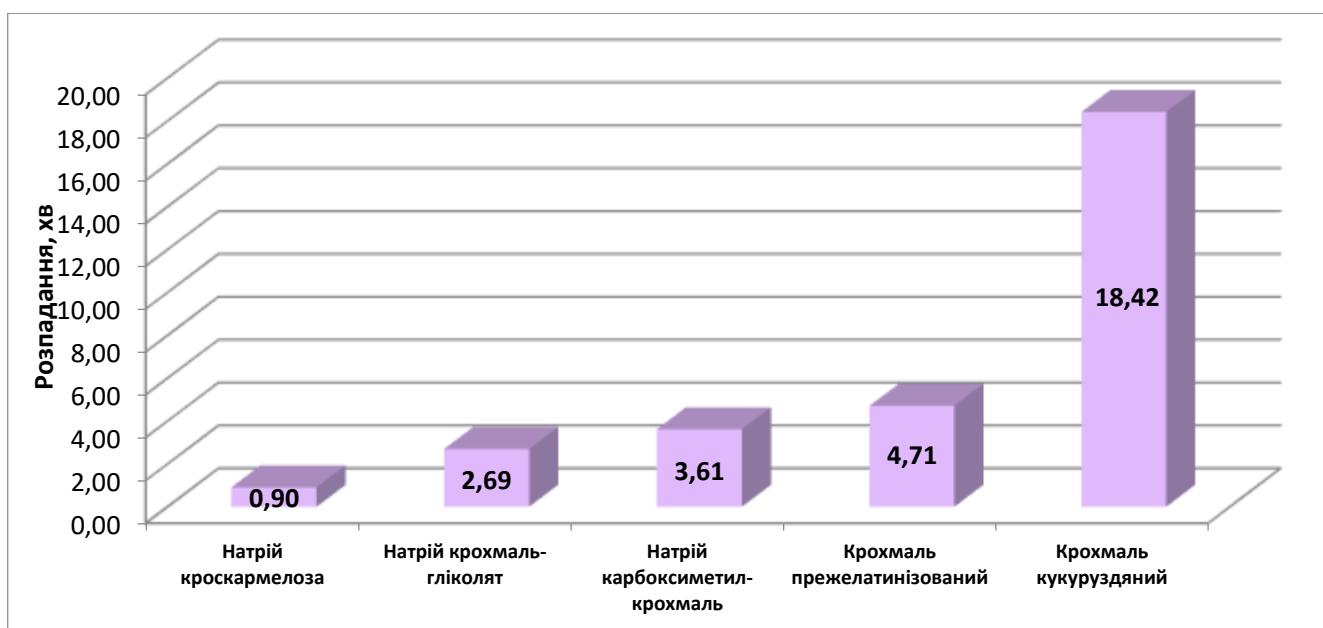


Рис. 4.21 Вплив розпушувачів на розпадання таблеток

Найшвидше розпадались таблетки із натрій кроскармелозою. Приблизно однаковий результат показали таблетки із натрій крохмальгліколятом, натрій карбоксиметилкрохмалем та крохмалем прежелатинізованим. Найдовше розпадались таблетки із крохмалем кукурудзяним.

Ранжований ряд переваг для сорбентів (фактор А) за їх впливом на розпадання таблеток має наступний вигляд: аеросил 200 (1,72 хв) > магній карбонат основний (2,14 хв) > аеросил 380 (5,83 хв) > неусілін UFL2 (6,96 хв) > неусілін US2 (13,68 хв).

Серед наповнювачів (фактор В) найшвидше розпадались таблетки із МКЦ бурст (1,02 хв). Дещо повільніше розпадались таблетки, що містили у своєму складі МКЦ 102 (3,24 хв), МКЦ 200 (4,13 хв), які мають перевагу перед просолв EASYtab SP (7,19 хв) та просолв SMCC 90 (14,75 хв).

Досліджуючи групу ДР цукрів (фактор D), можна зробити висновок, що найшвидше розпадались таблетки із манітолом 60 (2,90 хв), парлітолом 500 DC (2,96 хв) та парлітолом 100 SD (3,34 хв), а найповільніше із – лудіпресом (5,73 хв) та мікроцелаком 100 (15,40 хв).

Вплив ковзних речовин (фактор E) на розпадання таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією можна зобразити наступним ранжованим рядом: емкомпрес (1,72 хв) > кальцій гідрофосфат безводний = МагГран (2,40 хв) > Ді-Пак (9,71 хв) > компактрол (14,1 хв).

Серед ковзних речовин (фактор F) найшвидше розпадались таблетки із натрій стеарилфумаратом (1,02 хв). Середні результати показали таблетки із кислотою стеариноюю (4,30 хв), магній стеаратом (4,95 хв) та кальцій стеаратом (7,02 хв). Найдовше розпадались таблетки, що містили у своєму складі натрій лаурилсульфат (12,98 хв).

Проведені дослідження дозволили встановити вплив 30 рівнів факторів на основні фармако-технологічні показники досліджуваних таблеток. За кожним відгуком отримували ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості «лідерів» різні ДР.

З зв'язку з цим, було вирішено для вибору кращих ДР використати узагальнений показник якості – функцію бажаності [52]. За допомогою шкали



первинні результати за деякими вивченими відгуками ( $y_5$ - $y_{10}$ ) переводили в безрозмірні значення ( $d$ ) (рис. 4.22).

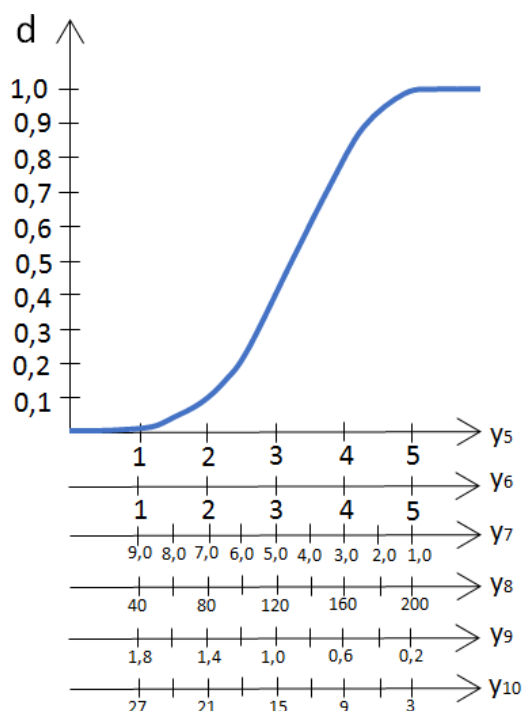


Рис. 4.22 Функція бажаності для переведення первинних результатів експерименту в безрозмірні величини

Одержані результати кореня добутку значень, отриманих за допомогою функції бажаності, наведені в табл. 4.2. Дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив вибрати кращі ДР: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магній стеарат.

4.2 Вивчення впливу кількісних факторів на основні показники якості таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині з використанням методу випадкового балансу

Для визначення кількості та доцільності вмісту усіх попередньо відібраних ДР використовувався метод випадкового балансу, у якому вивчалися 10 кількісних факторів на трьох рівнях (табл. 4.3).

**Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці складу і технології таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії**

| Фактори                                                    | Рівень фактора |                 |                |
|------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                            | Нижній<br>(-)  | Основний<br>(0) | Верхній<br>(+) |
| x <sub>1</sub> – середня маса таблеток, г                  | 0,35           | 0,45            | 0,55           |
| x <sub>2</sub> – кількість неусіліну UFL 2, %              | 4              | 6               | 8              |
| x <sub>3</sub> – кількість неусіліну US 2, %               | 4              | 6               | 8              |
| x <sub>4</sub> – кількість МКЦ 102, %                      | 8              | 10,5            | 13             |
| x <sub>5</sub> – кількість натрій кроскармелози, %         | 4              | 6               | 8              |
| x <sub>6</sub> – кількість крохмалю прежелатинізованого, % | 4              | 6               | 8              |
| x <sub>7</sub> – кількість манітолу 60, %                  | 6              | 8               | 10             |
| x <sub>8</sub> – кількість лудіпресу, %                    | 6              | 8               | 10             |
| x <sub>9</sub> – кількість емкомпресу, %                   | 8              | 11              | 14             |
| x <sub>10</sub> – кількість магнію стеарату, %             | 0,5            | 0,75            | 1              |

Так як таблетки будуть застосовуватись у ротовій порожнині, було вирішено збільшити їхню середню масу та окремо дослідити її. Крім цього, після попереднього дослідження аж 10 ДР показали хороші фармако-технологічні показники таблетної маси і таблеток. Проте цю кількість потрібно скоротити, так як це не є вигідним економічно і технологічно. За допомогою МКЦ 200 доводили масу таблеток до певної цифри згідно плану експерименту.

Отже, спочатку відважували та змішували МКЦ 200, МКЦ 102 та натрій кроскармелозу, потім емкомпрес, манітол 60, лудіпрес разом з екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної. В останню чергу додавали неусілін UFL 2, неусілін US 2, крохмаль прежелатинізований з ефірною олією шавлії. Однорідно перемішували та наприкінці додавали магній стеарат. Одержану таблетну масу досліджували на текучість, кут природнього укосу, насипну густину та густину після

усадки. Потім пресували таблетки певної маси та визначали їх фармако-технологічні показники. Процес пресування проходив задовільно у всіх серіях, а отримані таблетки мали гарний зовнішній вигляд, тому дані показники окремо не досліджувались. План експерименту та результати дослідження наведені у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**План експерименту за методом випадкового балансу та результати дослідження таблетної маси і таблеток**

| № серії                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | X <sub>4</sub> | X <sub>5</sub> | X <sub>6</sub> | X <sub>7</sub> | X <sub>8</sub> | X <sub>9</sub> | X <sub>10</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> | D    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +              | -              | -              | +              | -              | -              | +              | +              | -              | -               | 0,47           | 0,66           | 41             | 44,8           | 4,74           | 174            | 0,33           | 2,07           | 0,00 |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +              | -              | +              | -              | -              | +              | -              | -              | +              | -               | 0,46           | 0,64           | 32             | 54,4           | 4,38           | 256            | 0,15           | 5,42           | 0,25 |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -              | +              | -              | -              | -              | +              | +              | -              | -              | +               | 0,46           | 0,70           | 35             | 51,3           | 3,16           | 196            | 0,27           | 3,53           | 0,19 |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +              | +              | +              | +              | +              | +              | +              | +              | +              | +               | 0,42           | 0,64           | 45             | 73,1           | 2,56           | 237            | 0,28           | 2,93           | 0,19 |
| 5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +              | +              | -              | -              | +              | -              | -              | -              | -              | +               | 0,42           | 0,67           | 44             | 68,1           | 3,66           | 249            | 0,23           | 0,70           | 0,04 |
| 6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -              | +              | +              | +              | -              | -              | -              | +              | +              | +               | 0,42           | 0,64           | 33             | 48,0           | 4,22           | 159            | 0,28           | 0,86           | 0,00 |
| 7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +              | -              | +              | +              | +              | -              | -              | -              | -              | +               | 0,43           | 0,61           | 41             | 60,1           | 2,54           | 302            | 0,16           | 3,78           | 0,85 |
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -              | -              | -              | -              | +              | +              | +              | +              | +              | +               | 0,52           | 0,76           | 25             | 33,4           | 3,53           | 186            | 0,29           | 2,64           | 0,05 |
| 9.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -              | -              | +              | -              | +              | -              | +              | -              | +              | -               | 0,46           | 0,67           | 23             | 33,8           | 2,75           | 226            | 0,24           | 3,03           | 0,49 |
| 10.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -              | -              | -              | +              | +              | +              | -              | +              | -              | -               | 0,48           | 0,69           | 35             | 29,9           | 2,60           | 227            | 0,24           | 3,70           | 0,58 |
| 11.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -              | +              | +              | -              | -              | -              | +              | +              | -              | -               | 0,41           | 0,63           | 33             | 39,6           | 3,62           | 200            | 0,27           | 4,20           | 0,20 |
| 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -              | -              | +              | +              | -              | +              | +              | -              | -              | +               | 0,44           | 0,67           | 33             | 47,8           | 2,56           | 214            | 0,23           | 5,01           | 0,64 |
| 13.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | +              | +              | +               | 0,48           | 0,69           | 31             | 42,3           | 2,71           | 283            | 0,22           | 5,98           | 0,81 |
| 14.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +              | +              | +              | -              | +              | +              | -              | +              | -              | -               | 0,40           | 0,63           | 37             | 87,6           | 3,32           | 290            | 0,17           | 3,32           | 0,71 |
| 15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +              | +              | -              | +              | -              | +              | -              | -              | +              | -               | 0,44           | 0,67           | 38             | 86,6           | 4,02           | 254            | 0,32           | 4,19           | 0,05 |
| 16.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -              | +              | -              | +              | +              | -              | +              | -              | +              | -               | 0,45           | 0,71           | 41             | 35,0           | 3,90           | 196            | 0,31           | 3,57           | 0,05 |
| Примітки: y <sub>1</sub> – насипна густина, г/см <sup>3</sup> ; y <sub>2</sub> – густина після усадки, г/см <sup>3</sup> ; y <sub>3</sub> – кут природнього укусу, град.; y <sub>4</sub> – текучість маси для таблетування, с/100 г; y <sub>5</sub> – однорідність маси, ± %; y <sub>6</sub> – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y <sub>7</sub> – стираність, %; y <sub>8</sub> – час розпадання, хв; D – функція бажаності. |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                |                |                |                |                |                |                |                |      |

Отримані результати досліджень фармако-технологічних показників таблеток вивчались методом випадкового балансу. Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмі виражали

через медіани. Вплив кількісних факторів на насипну густину таблетної маси з рослинними екстрактами і ефірною олією показано на рис. 4.23.

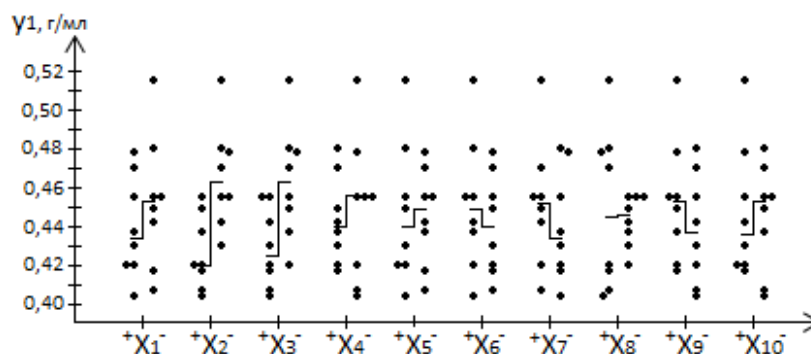


Рис. 4.23 Вплив кількісних факторів на насипну густину таблетної маси

Найбільший вплив на насипну густину мали неусілін UFL 2 ( $x_2$ ) та неусілін US 2 ( $x_3$ ). Із збільшенням їхньої кількості, насипна густина відповідно зменшується. Такий же вплив, проте несуттєвий, має збільшення середньої маси таблеток ( $x_1$ ), МКЦ 102 ( $x_4$ ), натрій кроскармелози ( $x_5$ ) та магній стеарату ( $x_{10}$ ). При збільшенні кількості покращують даний фармако-технологічний показник крохмаль прежелатинізований ( $x_6$ ), манітол 60 ( $x_7$ ) та емкомпрес ( $x_9$ ).

Результати досліджень впливу кількісних факторів на густину після усадки таблетної маси з рослинними екстрактами і ефірною олією показано на рис. 4.24.

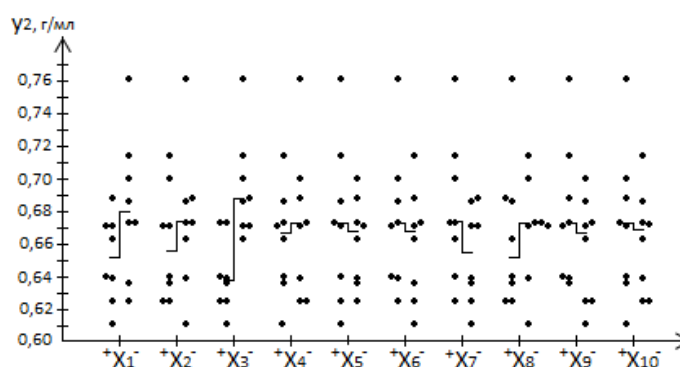


Рис. 4.24 Вплив кількісних факторів на густину після усадки таблетної маси

На густину після усадки значний вплив має неусілін US 2 ( $x_3$ ), при збільшенні кількості якого зменшується даний показник. Так само себе проявляє неусілін UFL 2 ( $x_2$ ), лудіпрес ( $x_8$ ) та збільшення середньої маси ( $x_1$ ). Інші фактори не мають значного впливу на густину після усадки.

Після цього визначали кут природнього укусу таблетної маси. Вплив кількісних факторів на даний фармако-технологічний показник наведено на рис. 4.25.



Рис. 4.25 Вплив кількісних факторів на кут природнього укусу таблетної маси

Згідно діаграми розсіювання, представленої на рис. 4.25, найбільший вплив на кут природнього укусу таблетної маси мають МКЦ 102 ( $x_4$ ), натрій кроскармелоза ( $x_5$ ) та середня маса ( $x_1$ ). При збільшенні цих факторів кут також збільшується, що є негативним чинником. Проте при введенні більшої кількості неусіліну US 2 ( $x_3$ ), крохмалю прежелатинізованого ( $x_6$ ), манітолу 60 ( $x_7$ ), лудіпресу ( $x_8$ ), емкомпресу ( $x_9$ ) та магній стеарату ( $x_{10}$ ) значення даного технологічного показника покращується.

Вплив кількісних факторів на текучість таблетної маси з рослинними екстрактами і ефірною олією наведено на рис. 4.26.

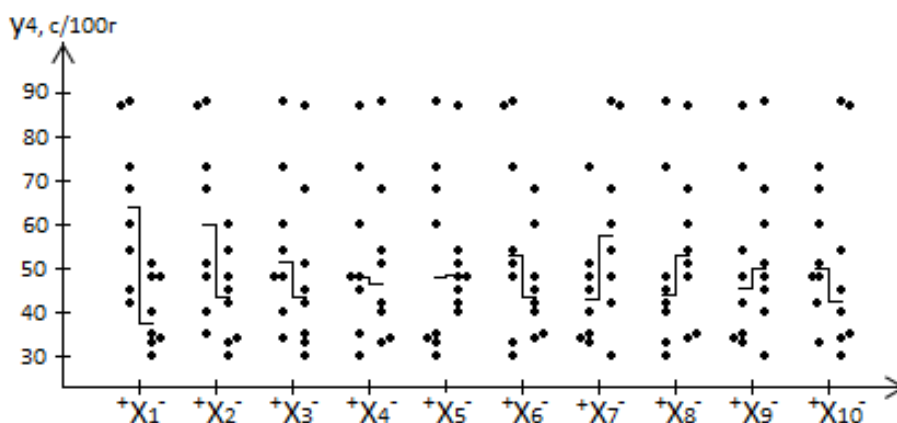


Рис. 4.26 Вплив кількісних факторів на текучість таблетної маси

Згідно представленої на рис. 4.26 діаграми розсіювання, найбільший вплив на текучість має середня маса таблетки, при її збільшенні даний показник погіршується.

Те ж саме відбувається при введенні неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ), неусіліну US 2 ( $x_3$ ), крохмалю прежелатинізованого ( $x_6$ ) та магній стеарату ( $x_{10}$ ). Покращують текучість таблетної маси манітол 60 ( $x_7$ ), лудіпрес ( $x_8$ ) і емкомпрес ( $x_9$ ). Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток з рослинними екстрактами і ефірною олією зображено за допомогою діаграми розсіювання на рис. 4.27.

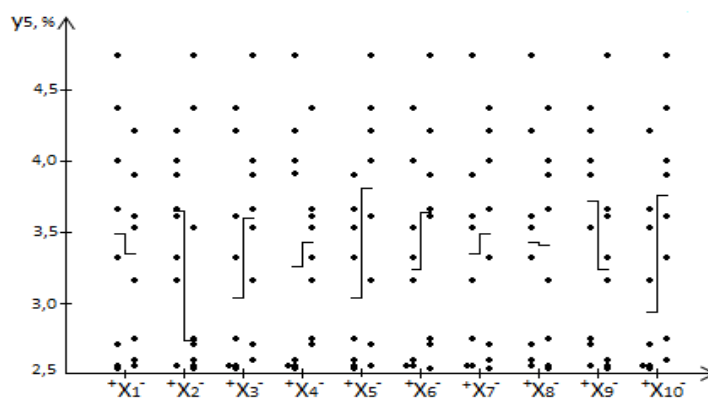


Рис. 4.27 Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток

Однорідність маси усіх серій таблеток коливається в межах до 5 %, що вимагається згідно ДФУ, 2 видання [36]. Найсуттєвіше впливає неусілін UFL 2 ( $x_2$ ), магній стеарат ( $x_{10}$ ) і натрій кроскармелоза ( $x_5$ ). Так, при збільшенні кількості факторів  $x_5$  та  $x_{10}$  відхилення від середньої маси таблеток зменшується, що є позитивним показником. А збільшення вмісту неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ) і емкомпресу ( $x_9$ ), навпаки, погіршує значення однорідності маси таблеток. Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання наведено на рис. 4.28.

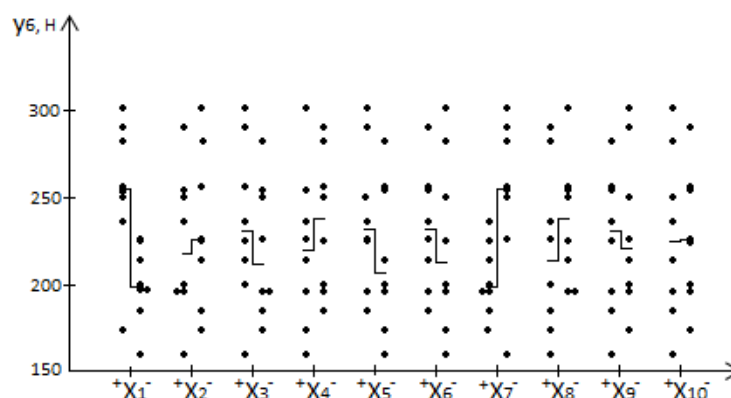


Рис. 4.28 Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання

Найбільш суттєво на стійкість таблеток до роздавлювання впливає середня маса ( $x_1$ ). При її збільшенні таблетки стають міцнішими. Також позитивно на цей показник впливають: неусілін US 2 ( $x_3$ ), натрій кроскармелоза ( $x_5$ ), крохмаль прежелатинізований ( $x_6$ ), емкомпрес ( $x_9$ ). Значний негативний вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має манітол 60 ( $x_7$ ). Такий же результат отримано при додаванні великої кількості неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ), МКЦ 102 ( $x_4$ ) та лудіпресу ( $x_8$ ). Незважаючи на отримані результати, усі серії таблеток виявились дуже міцними, із найменшою стійкістю до роздавлювання – 159 Н.

Вплив кількісних факторів на стираність таблеток з рослинними екстрактами і ефірною олією зображено на рис. 4.29.

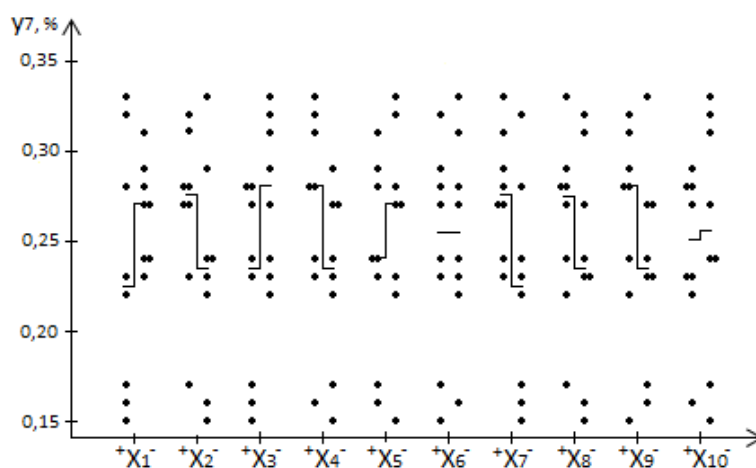


Рис. 4.29 Вплив кількісних факторів на стираність таблеток

Стираність усіх серій таблеток коливається в межах до 1 %, що вимагається згідно ДФУ, 2 видання [36]. Позитивно на стираність таблеток впливає збільшення їхньої середньої маси ( $x_1$ ), неусіліну US 2 ( $x_3$ ), натрій кроскармелози ( $x_5$ ), а негативно – збільшення неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ), МКЦ 102 ( $x_4$ ), манітолу 60 ( $x_7$ ), лудіпресу ( $x_8$ ) та емкомпресу ( $x_9$ ). Фактор  $x_6$  (крохмаль прежелатинізований) на досліджуваний фармако-технологічний показник взагалі не впливає.

Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток з рослинними екстрактами і ефірною олією зображено за допомогою діаграми розсіювання на рис. 4.30.

Розпадання таблеток коливається в межах до 6 хвилин. Пришвидшує даний показник збільшення неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ), натрій кроскармелози ( $x_5$ ), манітолу 60

( $x_7$ ), лудіпресу ( $x_8$ ), емкомпресу ( $x_9$ ) та магній стеарату ( $x_{10}$ ). Введення в таблетки більшої кількості МКЦ 102 ( $x_4$ ) і крохмалю прежелатинізованого ( $x_6$ ) призводить до сповільнення їх розпадання.

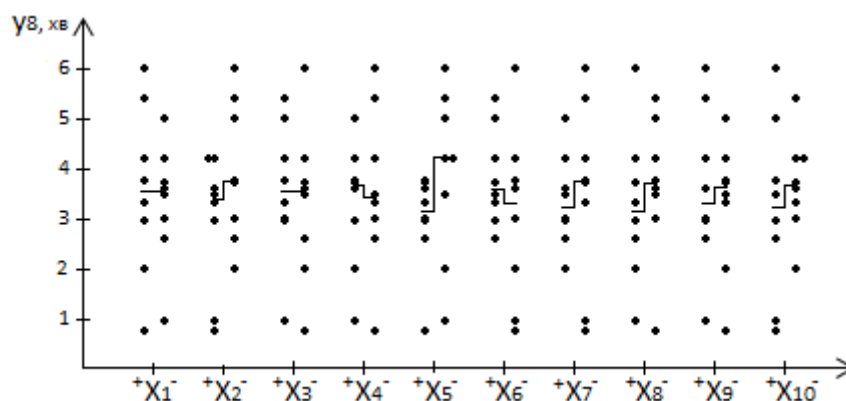


Рис. 4.30 Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток

Для узагальнення показників отримані результати переводили у безрозмірні величини за допомогою функції бажаності та на їх основі будували діаграму розсіювання (рис. 4.31).

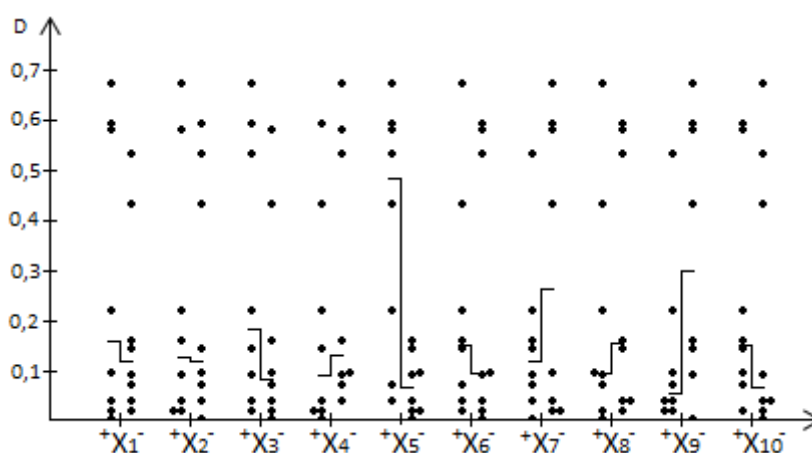


Рис. 4.31 Вплив кількісних факторів на функцію бажаності

Визначено, що суттєво покращує значення функції бажаності збільшення натрій кроскармелози ( $x_5$ ). Такий же результат, проте менш значущий, отримали при збільшенні середньої маси ( $x_1$ ), неусіліну US 2 ( $x_3$ ), крохмалю прежелатинізованого ( $x_6$ ) та магній стеарату ( $x_{10}$ ). Для покращення значення функції бажаності кількість МКЦ 102 ( $x_4$ ), манітолу 60 ( $x_7$ ), лудіпресу ( $x_8$ ) та емкомпресу ( $x_9$ ) потрібно зменшити.



Проаналізувавши усі результати дослідження та діаграми розсіювання, для таблеток з рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії обрано такі ДР: неусілін US 2, натрій кроскармелоза, манітол 60, МКЦ 102, магній стеарат. Середню масу таблеток доцільно збільшити до 0,55 г.

#### 4.3 Розробка оптимального складу та технології таблеток для місцевого використання у ротовій порожнині

Для обраних кращих ДР встановлювали оптимальне співвідношення у складі таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині. Дослідженню підлягало вивчення кількісного вмісту 3-ох ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас та готових таблеток. Перелік кількісних факторів, які вивчалися при встановленні оптимального складу і технології таблеток, наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

#### Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при встановленні оптимального складу та технології таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

| Фактор                                             | Рівень фактора           |                   |                     |                    |                           |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
|                                                    | Нижня зіркова точка «-α» | Нижній рівень «-» | Основний рівень «0» | Верхній рівень «+» | Верхня зіркова точка «+α» |
| x <sub>1</sub> – кількість неусіліну US 2, %       | 0,96                     | 3                 | 6                   | 9                  | 11,04                     |
| x <sub>2</sub> – кількість натрій кроскармелози, % | 2,63                     | 4                 | 6                   | 8                  | 9,36                      |
| x <sub>3</sub> – кількість манітолу 60, %          | 3,27                     | 6                 | 10                  | 14                 | 16,72                     |

Для вивчення 3-х кількісних факторів, кожний із яких взятий на 5-ти рівнях використовували симетричний композиційний ротатабельний план другого порядку

[52]. Матриця планування експерименту за вказаним планом та результати дослідження порошкових мас і таблеток для розжовування наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Матриця симетричного композиційного ротатабельного плану другого порядку та результати дослідження порошкових мас і таблеток**

|    | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | Y <sub>1</sub> | Y <sub>2</sub> | Y <sub>3</sub> | Y <sub>4</sub> | Y <sub>5</sub> | Y <sub>6</sub> | Y <sub>6</sub> | Y <sub>7</sub> | Y <sub>8</sub> |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1  | +              | +              | +              | 0,40           | 0,55           | 34             | 11,3           | 1,47           | 94             | 103            | 0,26           | 0,42           |
| 2  | -              | +              | +              | 0,43           | 0,61           | 37             | 9,3            | 0,86           | 102            | 126            | 0,19           | 0,37           |
| 3  | +              | -              | +              | 0,39           | 0,53           | 36             | 9,9            | 0,91           | 95             | 99             | 0,25           | 0,23           |
| 4  | -              | -              | +              | 0,41           | 0,57           | 41             | 11,3           | 0,82           | 95             | 138            | 0,18           | 0,24           |
| 5  | +              | +              | -              | 0,38           | 0,51           | 37             | 10,2           | 1,38           | 99             | 135            | 0,18           | 0,29           |
| 6  | -              | +              | -              | 0,40           | 0,57           | 37             | 12,6           | 1,04           | 91             | 91             | 0,24           | 0,19           |
| 7  | +              | -              | -              | 0,38           | 0,51           | 34             | 9,5            | 0,80           | 121            | 128            | 0,13           | 0,24           |
| 8  | -              | -              | -              | 0,40           | 0,56           | 41             | 9,1            | 0,71           | 113            | 113            | 0,11           | 0,28           |
| 9  | + $\alpha$     | 0              | 0              | 0,39           | 0,52           | 34             | 10,0           | 1,53           | 133            | 116            | 0,15           | 0,48           |
| 10 | - $\alpha$     | 0              | 0              | 0,41           | 0,61           | 44             | 49,1           | 0,42           | 138            | 127            | 0,15           | 0,40           |
| 11 | 0              | + $\alpha$     | 0              | 0,42           | 0,57           | 33             | 8,5            | 1,64           | 154            | 123            | 0,16           | 0,56           |
| 12 | 0              | - $\alpha$     | 0              | 0,41           | 0,56           | 40             | 7,7            | 0,84           | 151            | 142            | 0,18           | 0,35           |
| 13 | 0              | 0              | + $\alpha$     | 0,42           | 0,57           | 38             | 8,6            | 1,24           | 124            | 119            | 0,18           | 0,37           |
| 14 | 0              | 0              | - $\alpha$     | 0,38           | 0,53           | 36             | 9,0            | 0,58           | 109            | 109            | 0,16           | 0,24           |
| 15 | 0              | 0              | 0              | 0,39           | 0,56           | 39             | 10,9           | 0,53           | 133            | 133            | 0,16           | 0,32           |
| 16 | 0              | 0              | 0              | 0,40           | 0,55           | 36             | 9,7            | 1,37           | 126            | 128            | 0,13           | 0,24           |
| 17 | 0              | 0              | 0              | 0,40           | 0,56           | 34             | 9,6            | 1,11           | 123            | 128            | 0,15           | 0,32           |
| 18 | 0              | 0              | 0              | 0,40           | 0,55           | 35             | 8,9            | 0,76           | 128            | 128            | 0,15           | 0,36           |
| 19 | 0              | 0              | 0              | 0,41           | 0,55           | 36             | 9,9            | 0,69           | 127            | 127            | 0,16           | 0,34           |
| 20 | 0              | 0              | 0              | 0,40           | 0,56           | 36             | 10,0           | 0,86           | 134            | 132            | 0,13           | 0,30           |

Примітка. Позначення відгуків аналогічне табл. 4.4.

В тих випадках, коли згідно плану експерименту середня маса таблеток була меншою 0,55 г, для доведення необхідної маси використовували МКЦ 102.

При вивченні трьох факторів на 5-ти рівнях модель другого порядку для має вигляд:

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2 \quad (4.1)$$

Взаємозв'язок між вивченими факторами та вільною насипною таблетмасою описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = \mathbf{0,4000} - \mathbf{0,0091}x_1 + 0,0034x_2 + \mathbf{0,010}x_3 - 0,00125x_1x_2 - 0,00125x_1x_3 + 0,00375x_2x_3 - 0,0014x_1^2 + 0,0039x_2^2 - 0,0014x_3^2 \quad (4.2)$$

В цьому та нижченаведених рівняннях регресії жирним шрифтом відмічені статистично значущі коефіцієнти. Як видно з рівняння регресії, із збільшенням кількості неусіліну US 2 вільна насипна маса порошків зменшується, а кількості манітолу 60 – підвищується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та насипною порошковою масою після ущільнення описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = \mathbf{0,555} - \mathbf{0,02646}x_1 + \mathbf{0,00635}x_2 + \mathbf{0,0129}x_3 - 0,00375x_1x_2 + 0,00125x_1x_3 + \mathbf{0,00675}x_2x_3 - 0,0016x_1^2 + 0,0016x_2^2 - 0,0037x_3^2 \quad (4.3)$$

Згідно рівняння регресії, із збільшенням кількості неусіліну US 2 в складі порошкової суміші її насипна маса після ущільнення зменшується, а із збільшенням кількості натрій кроскармелози та манітолу 60 – підвищується. Проявляється статистична значущість коефіцієнти парної взаємодії факторів  $x_2$  та  $x_3$ . Це означає, що в залежності від того, на якому рівні вивчається фактор  $x_2$ , змінюється значення насипної маси після ущільнення в залежності від рівнів фактора  $x_3$ .

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та кутом природнього укусу порошкових мас описується рівнянням регресії:

$$y_3 = \mathbf{36,00} - \mathbf{2,33}x_1 - \mathbf{1,37}x_2 + 0,17x_3 + 1,125x_1x_2 - 0,125x_1x_3 - 0,625x_2x_3 + 0,961x_1^2 + 0,076x_2^2 + 0,253x_3^2 \quad (4.4)$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості неусіліну US 2 та натрій кроскармелози в порошковій масі кут природнього укусу зменшується. Якщо брати до уваги, що при значенні кута природнього укусу менше  $43^\circ$  можна передбачити

пряме пресування таблеток, то для більшості серій дослідів отримані результати з кутом укошу менше 43°.

Взаємозв'язок між дослідженими факторами та плинністю порошкових мас описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 10,00 - 4,91x_1 + 0,362x_2 - 0,0199x_3 + 0,075x_1x_2 + 0,325x_1x_3 - 0,600x_2x_3 + 5,827x_1^2 - 1,0758x_2^2 - 1,511x_3^2 \quad (4.5)$$

Аналіз рівняння показав, що серед вивчених трьох кількісних факторів на плинність порошкових мас впливає кількість неусіліну US 2 в їх складі, із збільшенням кількості якого плинність покращується. Проявляється статистична значущість квадратичних коефіцієнтів для всіх трьох факторів. Це означає, що при вивчені факторів на «зіркових» точках отримували різні значення відгуку.

Пресували таблетки з середньою масою 0,55 г із використанням пуансонів діаметром 12 мм. При пресуванні таблеток заповнення матриці проходило рівномірно, сила виштовхування таблеток була невелика, не спостерігалось дефектів поверхні спресованих таблеток.

Однорідність маси отриманих таблеток взаємозв'язана з вивченими факторами наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 0,8879 + 0,2194x_1 + 0,2090x_2 + 0,0909x_3 + 0,096x_1x_2 + 0,0337x_1x_3 - 0,0387x_2x_3 + 0,0201x_1^2 + 0,1138x_2^2 - 0,0028x_3^2 \quad (4.6)$$

Аналіз рівняння 4.6 показав, що із збільшенням кількості неусіліну US 2 та манітолу 60 в складі таблеток їх однорідність маси погіршується, однак первинні результати за цим відгуком не перевищують  $\pm 1,5\%$ , що вказує на рівномірне заповнення матриці та відсутність дефектів.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_6 = 129,51 - 1,57x_1 - 4,02x_2 + 1,15x_3 + 5,62x_1x_2 - 15,12x_1x_3 + 0,875x_2x_3 - 3,965x_1^2 - 0,074x_2^2 - 6,616x_3^2 \quad (4.7)$$

Аналіз рівняння регресії показав статистичну значущість лінійних коефіцієнтів ( $b_1, b_2, b_3$ ), коефіцієнтів парних взаємодій ( $b_{12}, b_{13}$ ) та квадратичних коефіцієнтів ( $b_1^2, b_3^2$ ). В такому випадку висновки щодо впливу вивчених факторів на стійкість

таблеток до роздавлювання раціонально розглядати за допомогою побудови 2-х факторних графічних залежностей. Вплив кількості неусіліну US 2 та натрій кроскармелози на стійкість таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії до роздавлювання показано на рис. 4.32.

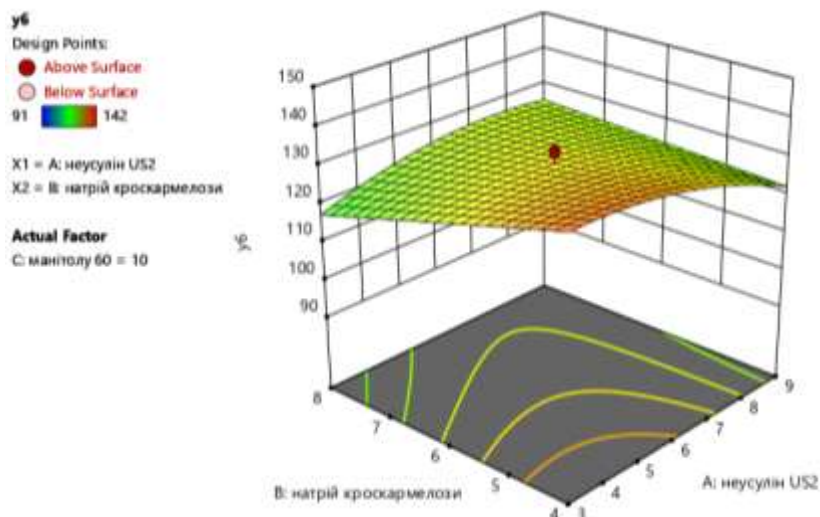


Рис. 4.32 Вплив кількості неусіліну US 2 та натрій кроскармелози на стійкість до роздавлювання таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

Вплив кількостей неусіліну US 2 та манітолу 60 на стійкість таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії до роздавлювання зображено на рис. 4.33.

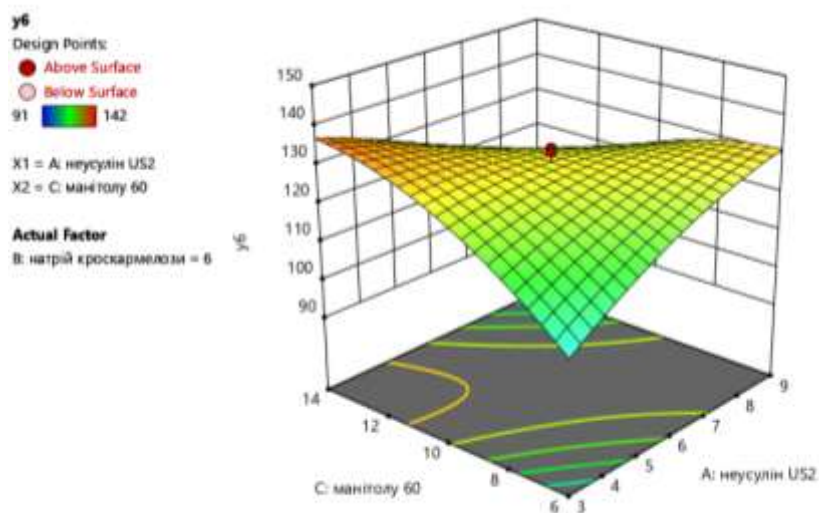


Рис. 4.33 Вплив кількості неусіліну US 2 та манітолу 60 на стійкість до роздавлювання таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

Вплив кількостей натрій кроскармелози та манітолу 60 на стійкість таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії до роздавлювання зображено на рис. 4.34.

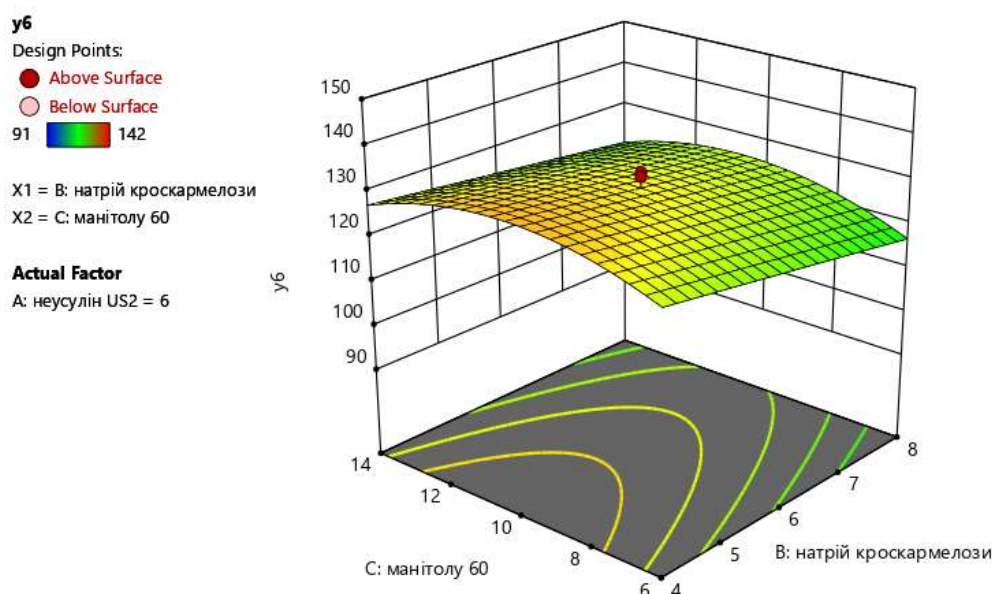


Рис. 4.34 Вплив кількості натрій кроскармелози та манітолу 60 на стійкість до роздавлювання таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стиранистю таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії описується рівнянням регресії:

$$y_7 = 0,1456 + 0,0075x_1 + 0,0122x_2 + 0,0187x_3 - 0,012x_1x_2 + 0,020x_1x_3 - 0,020x_2x_3 + 0,0071x_1^2 + 0,014x_2^2 - 0,014x_3^2 \quad (4.8)$$

Із збільшенням кількості натрій кроскармелози та манітолу 60 стиранисть отриманих таблеток підвищується, однак не перевищує фармакопейних норм.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та часом розпадання таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії описується рівнянням регресії:

$$y_8 = 0,317 + 0,0171x_1 + 0,046x_2 + 0,035x_3 - 0,025x_1x_2 - 0,0025x_1x_3 + 0,04520x_2x_3 + 0,01881x_1^2 + 0,024x_2^2 - 0,0284x_3^2 \quad (4.9)$$

Аналіз рівняння регресії показав, що при збільшенні кількості вивчених факторів час розпадання отриманих таблеток зростає, однак не перевищує фармакопейних норм.

У результаті проведених досліджень, на основі аналізу двофакторних графічних рисунків встановлено оптимальний склад таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. Усі інгредієнти було взято у наступному співвідношенні:

|                                              |          |
|----------------------------------------------|----------|
| Сухий екстракт трави герані криваво-червоної | 0,0190 г |
| Сухий екстракт трави герані сибірської       | 0,0064 г |
| Ефірна олія шавлії мускатної                 | 0,0076 г |
| Неусілін US 2                                | 0,033 г  |
| Натрію кроскармелоза                         | 0,033 г  |
| Манітол 60                                   | 0,055 г  |
| МКЦ 102                                      | 0,3905 г |
| Магнію стеарат                               | 0,0055 г |

Одержаний продукт – таблетки кремового кольору з поодинокими коричневими вкрапленнями різної форми, приємні на смак, зі слабким характерним запахом. За фармако-технологічними показниками розроблені таблетки відповідали вимогам ДФУ: середня маса таблетки  $0,55 \pm 5\%$ , стійкість до роздавлювання – не менше 50 Н, стираність – 0,3 %, однорідність маси таблеток –  $\pm 1\%$ , розпадання – до 15 хв. На основі проведених досліджень розроблена технологічна схема виробництва (додаток Д) та проекти ТР на таблетки екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, які апробовано в промислових умовах (додаток Й, Й.1, акт апробації від 06.05.2021 р.).

#### Висновки до розділу 4

1. За допомогою  $5 \times 5$  гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку встановлено вплив 30 ДР на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із сухими екстрактами трави герані сибірської, трави герані криваво-червоної та ефірної олії шавлії мускатної. Результати фармако-технологічних досліджень вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. Крім того, обрано кращі ДР для розробки складу і технології

таблетованого фітозасобу для місцевого застосування у ротовій порожнині, а саме: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелозу, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магнію стеарат.

2. За допомогою методу випадкового балансу побудовано та проаналізовано діаграми розсіювання, які дозволили оптимізувати склад розроблених таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії. Серед досліджених ДР вибрано оптимальні, а саме: неусілін US 2, натрій кроскармелозу, манітол 60, МКЦ 102, магній стеарат. Також визначено доцільним збільшити середню масу таблеток до 0,55 г, оскільки це забезпечить їхню стабільність.

3. За допомогою регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок між кількостями вивчених ДР і якістю одержаних таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії. Розроблено склад таблеток, що включає: сухий екстракт трави герані криваво-червоної 0,0190 г, сухий екстракт трави герані сибірської 0,0064 г, ефірну олію шавлії мускатної 0,0076 г, неусілін US 2 0,033 г, натрію кроскармелозу 0,033 г, манітол 60 0,055 г, МКЦ 102 0,3905 г, магнію стеарат 0,0055 г.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 36-42 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).

2. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 27-34 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).



3. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 1. С. 35-42 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці статті до друку).

4. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії: пат. 131363 України: МПК А61К 36/00, А61К 36/537, А61К 47/46, А61Р 31/00. № u201807941; заявл. 16.07.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1 (Особистий внесок – постановка задачі дослідження, участь в його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних, написанні та підготовці патенту).

5. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження фармако-технологічних властивостей допоміжних речовин при створенні таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»*: матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, випуск 5, Харків, 23 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 111-114.

6. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вибір оптимальних допоміжних речовин з метою створення таблеток на рослинній основі для місцевого застосування в ротовій порожнині. *«Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку»*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 вересня 2019 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2019. С. 255-256.

7. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності суміші сухих екстрактів трави *Geranium sibiricum* та *Geranium sanguineum*. *«Advances of science»*: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018. P. 69-72.

## РОЗДІЛ 5

### **ДОСЛІДЖЕННЯ І РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТАМИ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ І ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ШАВЛІЇ МУСКАТНОЇ. ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ, СТАБІЛЬНОСТІ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ТАБЛЕТОК**

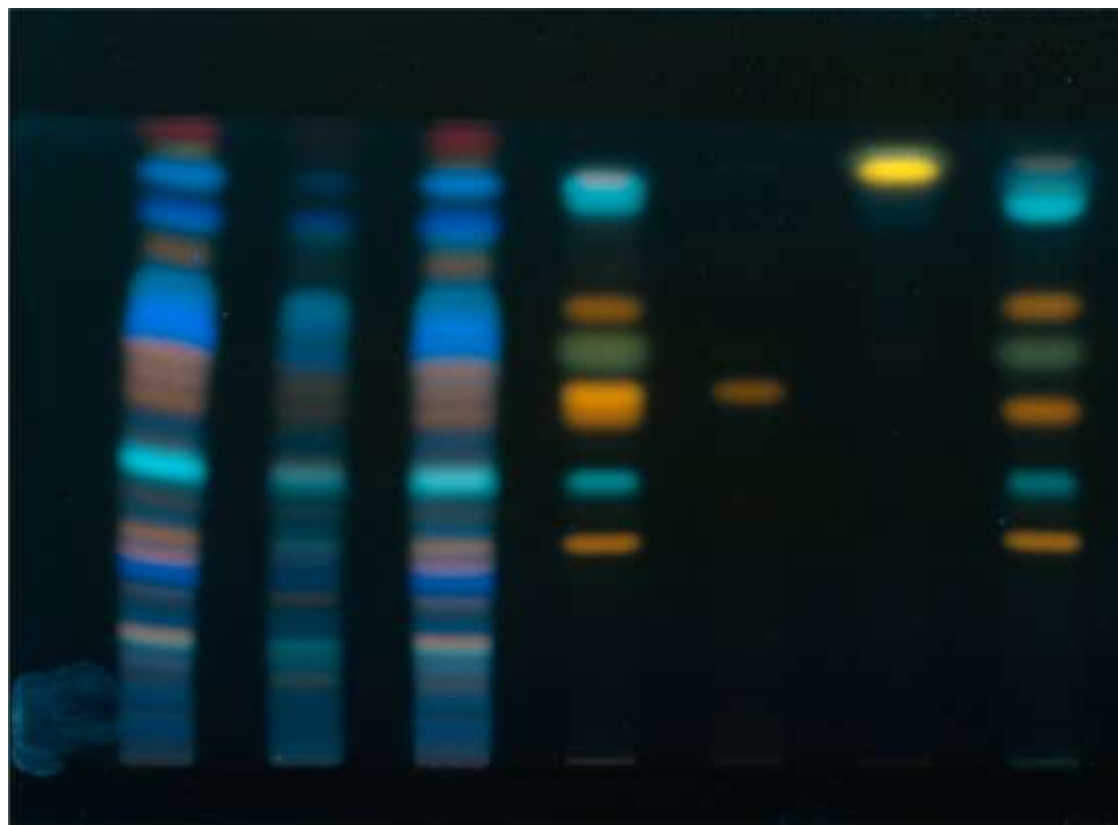
При розробці МКЯ розроблених таблеток слід виконати вимоги загальної статті ДФУ на таблетки, які призначені для застосування у ротовій порожнині. Тому є необхідним дослідити такі показники якості: опис, ідентифікація АФІ, середня маса, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання, МБЧ, кількісне визначення. Окремі фармако-технологічні показники розроблених таблеток, зокрема, середня маса, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання, досліджувались нами при розробці технології і були визначальними відгуками.

5.1 Розробка методик ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів у таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної

АФІ розроблених таблеток є сухі екстракти трави герані сибірської і герані криваво-червоної й ефірна олія шавлії мускатної. При дослідженні застосованих екстрактів було встановлено, що вміст флавоноїдів у них є значним. Зважаючи на це, маркерами для стандартизації сухих екстрактів і таблеток доцільно було обрати флавоноїди. Це також виправдано їхньою біологічною активністю, зокрема, флавоноїдам характерна антиоксидантна, антирадикальна й антимікробна дія.

Для ідентифікації флавоноїдів було вирішено застосувати метод ТШХ, а для кількісного визначення — диференціальну спектрофотометрію після комплексоутворення флавоноїдів з алюміній хлоридом.

При виборі оптимальної хроматографічної системи випробували декілька рухомих фаз з найчастіше застосовуваних для ідентифікації флавоноїдів методом ТШХ. Найкраще розділення БАР екстрактів спостерігали при використанні системи розчинників *кислота мурашина безводна R – кислота оцтова безводна R – вода R – етилацетат R* (7.5: 7.5: 17: 67.5) і ця ж система розчинників дала змогу розрізняти екстракти двох гераней, а в спиртовому вилученні із таблеток ідентифікувати один екстракт у присутності іншого (рис. 5.1).



1 2 3 4 5 6 7

Рис. 5.1 Хроматограма, отримана при ТШХ-дослідженні сухих екстрактів герані криваво-червоної, герані сибірської і таблеток на їхній основі. Треки етанольних розчинів: 1 – екстракту герані криваво-червоної, 2 – екстракту герані сибірської, 3 – спиртового вилучення із розроблених таблеток; треки стандартних речовин: 4 – рутину, хлорогенової кислоти, ізокверцитрину, лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, кверцитрину, розмаринової кислоти, кофейної кислоти і мірицетину, 5 – мірицитрину, 6 – лютеоліну, апігеніну, 7 – рутину, хлорогенової кислоти, ізокверцитрину, апігенін-7-глюкозиду, кверцитрину, розмаринової кислоти і мірицетину

Дослідження сухого екстракту герані криваво-червоної методом ТШХ в обраній системі розчинників дозволило виявити 8 зон із характерною для флавоноїдів інтенсивною оранжевою флуоресценцією і 1 зону з блакитною флуоресценцією, характерною для гідроксикоричних кислот (довжина хвилі детектування 365 нм), а також 6 зон із синьо-фіолетовою флуоресценцією, характерною для фенольних кислот. У тих самих умовах на хроматограмі сухого екстракту герані сибірської виявляються 5 зон із оранжевою флуоресценцією, характерною для флавоноїдів, 1 зона з блакитною флуоресценцією, характерною для гідроксикоричних кислот (довжина хвилі детектування 365 нм) і 5 зон із синьо-фіолетовою флуоресценцією, характерною для фенольних кислот. Порівнюючи розташування різних зон у треках випробовуваних розчинів із розташуванням зон стандартних речовин, в сухому екстракті герані криваво-червоної було ідентифіковано, рутин, ізокверцитрин, мірицитрин і хлорогенову кислоту, а в сухому екстракті герані сибірської – ізокверцитрин, мірицитрин і хлорогенову кислоту.

Згідно ВЕРХ-аналізу, здійсненого румунськими вченими [113], трава герані криваво-червоної містить ізокверцитрин (домінуючий глікозид флавоноїдів – 2,58 мг/г), рутин (1,71 мг/г), гіперозид (1,64 мг/г), кверцитрин (0,42 мг/г), кверцитин (0,82 мг/г), кемпферол (0,19 мг/г), а з гідроксикоричних кислот – кофейна (2,41 мг/г) і кафтарова (1,30 мг/г). Також ними встановлено, що після кислотного гідролізу виявляються тільки два аглікони: кверцетин і кемпферол. Болгарські вчені [157], досліджуючи метанольний екстракт коренів герані криваво-червоної виявили флавоноїди: кверцетин, кверцетин-3-О-галактозид (гіперозид), морин, мірицетин, кемпферол, рамназин, рутин, апігенін і поліфенольні кислоти: кофейну, хлорогенова, елагову, хінну. Інші болгарські вчені [139], дослідивши різні зразки трави 11 видів різних гераней, зробили висновок, що флавоноїди гераней представлені переважно 3-глікозидами кверцетину і кемпферолу, 7-глікозидами лютеоліну і рідше – глікозидами мірицетину. Таким чином, рутин, ізокверцитрин, мірицитрин і хлорогенова кислота, виявлені при ТШХ-дослідженні сухого екстракту герані криваво-червоної, узгоджуються з даними різних науковців [113, 139, 157]. Дані літератури, щодо дослідження фенольних сполук трави герані сибірської є дуже

обмеженими [55, 99, 145], але вказують на присутність кверцетину, кемпферолу і двох його глікозидів – кемпферол-7- $\alpha$ -L-рамнозиду і кемпферол-3,7-  $\alpha$ -L-дирамнозиду (леспенефрил або кемпферитрин), а також двох фенольних кислот – протокатехової і галової. Дослідження, здійснені методом ТШХ, дозволили ідентифікувати у сухому екстракті герані сибірської ізокверцитрин, мірицитрин і хлорогенова кислоту. Отримані результати різняться із даними літератури і це може свідчити про відмінності, як у складові сировини, так і у методах пробопідготовки сировини для аналізу і технології екстрагування.

Хроматограма сухого екстракту герані сибірської містить на рівні рутину, який присутній в екстракті герані криваво-червоної, зону із блакитною флуоресценцією, і зону оранжевої флуоресценції із відносним (відносно рутину) коефіцієнтом утримування 0,4, яка належить неідентифікованому флавоноїду, і може бути певним ди- чи більше глікозидом (за розташуванням у нижній частині треку) кверцетину або мірицитину (за забарвленням флуоресценції). Ці дві зони є відмінностями ТШХ-профілів екстрактів герані сибірської і герані криваво-червоної.

Таким чином, для доведення присутності екстракту герані сибірської в таблетках з екстрактами обох гераней треба обов'язково ідентифікувати ці дві зони, а для ідентифікації в розроблених таблетках екстракту герані криваво-червоної треба додатково ідентифікувати рутин, який не виявляється в екстракті герані сибірської. Для обох екстрактів спільними маркерами для ідентифікації є хлорогенова кислота, ізокверцитрин і мірицитрин.

Отже, ідентифікаційними маркерами для таблеток з екстрактами обох гераней є рутин, ізокверцитрин, мірицитрин, хлорогенова кислота, невідома гідроксикорична кислота – блакитної флуоресценції зона на рівні рутину, і невідомий флавоноїд – зона оранжевої флуоресценції із відносним коефіцієнтом утримування 0,4 (відносно рутину).

У процесі розробки методики була підібрана маса наважки порошку розтертих таблеток та умови пробопідготовки, які забезпечують наступну достовірну ідентифікацію обох екстрактів. Розроблена методика ідентифікації екстрактів обох гераней як АФІ, та обох екстрактів у розроблених таблетках представлена нижче.

Зразок хроматографічних профілів, яким повинні відповідати отримувані хроматограми при ідентифікації екстрактів та таблеток з ними, подано на рис. 5.2.

|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |                                                                           |                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синя зона (інт.)<br>Синя зона (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br>Синьо-голуба зона (слаб.)<br>Синьо-голуба зона (інт.)<br>Синьо-голуба зона (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.) | Синя зона (д. слаб.)<br>Синя зона (слаб.)<br>Синьо-голуба зона (сер.)<br>Синьо-голуба зона (сер.)<br><b>Оранжева зона</b> (слаб.) | <b>Кофейна кислота</b> (блак. зона)                                       | Синя зона (інт.)<br>Синя зона (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br>Синьо-голуба зона (слаб.)<br>Синьо-голуба зона (інт.)<br>Синьо-голуба зона (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.) |
| <b>Оранжева зона</b> (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)                                                                                                                              | <b>Оранжева зона</b> (слаб.)<br><b>Оранжева зона</b> (слаб.)                                                                      | <b>Мірицитрин</b> (оранж. зона)<br><b>Ізокверцитрин</b> (оранж. зона)     | <b>Оранжева зона</b> (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)                                                                                                                              |
| <b>Блакитна зона</b> (д. інт.)<br>Оранжева зона (д. слаб.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br>Синя зона (д. інт.)                                         | <b>Блакитна зона</b> (інт.)<br><br><b>Блакитна зона</b> (слаб.)                                                                   | <b>Хлорогенова кислота</b> (блак. зона)<br><br><b>Рутин</b> (оранж. зона) | <b>Блакитна зона</b> (д. інт.)<br>Оранжева зона (д. слаб.)<br><br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (інт.)<br>Синя зона (д. інт.)                                     |
| Оранжева зона (слаб.)<br><br><b>Оранжева зона</b> (інт.)                                                                                                                                | Оранжева зона (слаб.)<br><br><b>Блакитна зона</b> (інт.)<br><br><b>Оранжева зона</b> (слаб.)                                      |                                                                           | Оранжева зона (слаб.)<br><br><b>Оранжево-блакитна зона</b> (інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (слаб.)                                                                                       |
| Випробовуваний розчин екстракту герані криваво-червоної                                                                                                                                 | Випробовуваний розчин екстракту герані сибірської                                                                                 | Розчин порівняння                                                         | Випробовуваний розчин, отриманий із таблеток                                                                                                                                            |

Рис. 5.2 Схема ТШХ-профілів флавоноїдів і фенольних кислот сухих екстрактів герані криваво-червоної і герані сибірської в умовах ідентифікації екстрактів в АФІ та в таблетках з екстрактами і ефірною олією шавлії мускатної

*Методика ідентифікації флавоноїдів і фенольних кислот герані криваво-червоної і герані сибірської у сухих екстрактах та в розроблених таблетках.*

*Випробовуваний розчин.* Наважку подрібненого зразка (100 мг сухого екстракту герані криваво-червоної, 35 мг сухого екстракту герані сибірської або 2,75 г порошку розтертих таблеток) поміщають у центрифужну пробірку місткістю 25 мл з корком,

додають 15 мл етанолу (50%, об/об) і поміщають в ультразвукову баню на 10 хв, після чого центрифугують протягом 10 хв при 5000 об/хв; частину надосадової рідини фільтрують через шприц-фільтр PTFE (0.45 мкм) у віалу.

*Розчин порівняння.* По 2 мг СЗ рутину, ізокверцитрину, СЗ мірицитрину і по 1 мг СЗ хлорогенової і кофейної кислот розчиняють у 10 мл метанолу, застосовуючи ультразвукову баню.

*Пластика:* ТШХ силікагелева пластинка Р (2-10 мкм).

*Рухома фаза:* кислота мурашина безводна Р – кислота оцтова безводна Р – вода Р – етилацетат Р (7.5: 7.5: 17: 67.5).

*Нанесення:* 10 мкл випробуваного розчину і 5 мкл розчину порівняння смугами завдовжки 1 см.

*Висушування:* на повітрі.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 8 см.

*Висушування:* на повітрі.

*Проявлення:* теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушать на повітрі. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

*Результати:* на хроматограмі розчину порівняння повинні виявлятися послідовно знизу догори: оранжева зона, відповідна рутину; яскрава блакитна зона, відповідна кислоті хлорогеновій; оранжева зона, відповідна ізокверцитрину; оранжева зона, відповідна мірицитрину і яскрава блакитна зона, відповідна кислоті кофейній.

На хроматограмі випробуваного розчину мають виявлятися флуоресціюючі зони, забарвлення і розташування яких узгоджується із схемою ТШХ-профілів відповідних досліджуваних зразків (рис. 5.2) і з розташуванням та забарвленням флуоресценції відповідних зон на хроматограмі розчину порівняння.

Через різноманітність глікозидних форм флавоноїдів у складі обох застосовуваних екстрактів, їхня ідентифікація за допомогою ТШХ-профілів є дуже специфічною і дозволяє об'єктивно довести присутність їх обох у розроблених

таблетках. Як правило, агліконовий склад флавоноїдів є більш одноманітним, наприклад, флавоноли, флавони та інші. Тому наступним етапом дослідження було вивчення агліконового складу обох екстрактів. Вивчення агліконового складу здійснювали після попереднього гідролізу глікозидних форм з наступним вилученням агліконів за допомогою етилацетату; з етилацетатних витягів під вакуумом відганяли розчинник, а отриманий сухий залишок розчиняли у метанолі, фільтрували через шприц-фільтр PTFE (0,45 мкм) у віали і застосовували для ТШХ-дослідження. У системі розчинників хлороформ – кислота оцтова безводна (5:2) БАР, отримані після гідролізу обох екстрактів, добре розділилися: зразок отримуваних ТШХ-профілів для досліджуваних екстрактів і таблеток з ними представлено на рис. 5.3.

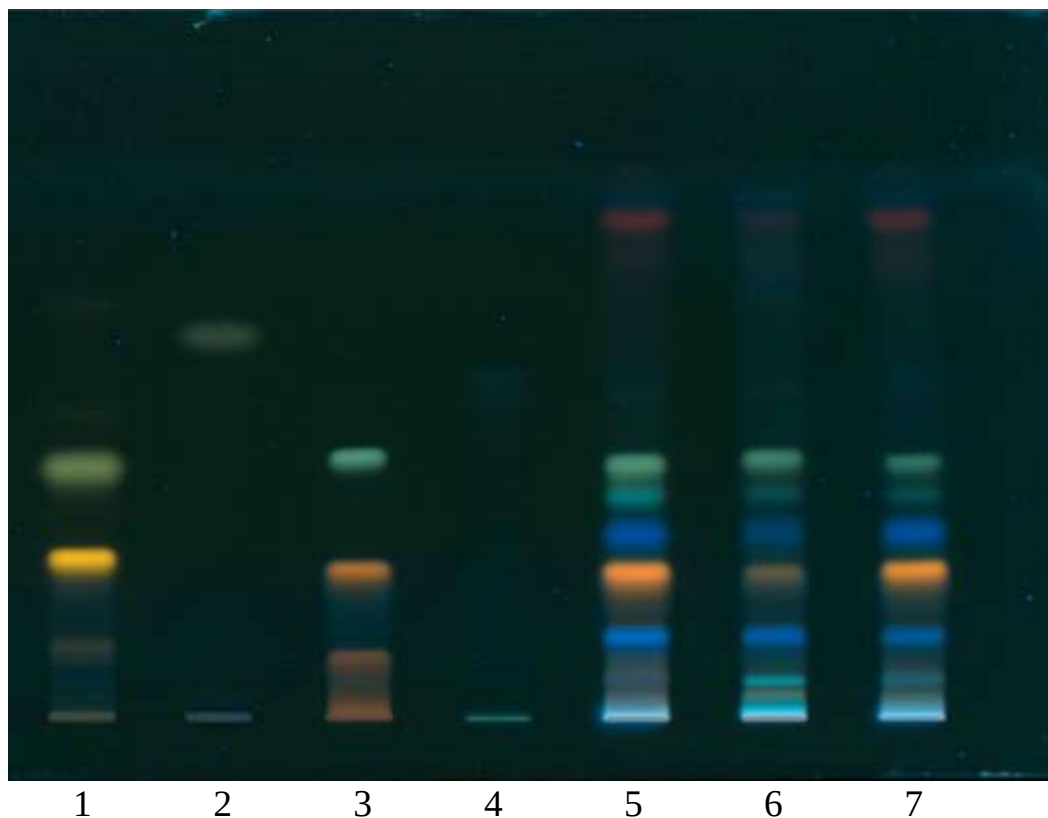


Рис. 5.3 Хроматограма, отримана при ТШХ-дослідженні агліконів флавоноїдів сухих екстрактів герані криваво-червоної, герані сибірської і таблеток на їхній основі. Треки розчинів стандартів: 1 – мірицетину, лютеоліну і апігеніну, 2 – нарингеніну, 3 – мірицетину, кверцетину і кемпферолу, 4 – ізорамнетину. Треки агліконів, вилучених етилацетатом після гідролізу зразків: 5 – екстракту герані криваво-червоної, 6 – екстракту герані сибірської, 7 – таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської



ТШХ-профіль БАР, отриманих після гідролізу екстракту герані криваво-червоної, містив 5 зон інтенсивної флуоресценції, дві з яких ідентифікувались за положенням у треці і забарвленням флуоресценції як кверцетин і кемпферол (рис. 5.3, трек 5); дві зони мали інтенсивно синє забарвлення флуоресценції, характерне для фенольних сполук, і одна зона – салатово-блакитну флуоресценцію, характерну для гідроксикоричних кислот. В аналогічних умовах отриманий ТШХ профіль екстракту герані сибірської містив 7 зон інтенсивної флуоресценції, п'ять з яких чітко співпадають із зонами з треку екстракту герані криваво-червоної, а дві інтенсивні зони жовто-оранжевої і салатово-блакитної флуоресценції є характерними тільки для екстракту герані сибірської. Таким чином, спільними для обох екстрактів є присутність кверцетину і кемпферолу, двох фенольних сполук (ймовірно, фенольних кислот) та однієї гідроксикоричної кислоти.

Трек випробовуваного розчину, отриманий для таблеток з обома екстрактами, містить: інтенсивну зону кверцетину, що доводить присутність екстракту герані криваво-червоної; інтенсивну зону кемпферолу, завдяки присутності обох екстрактів; дві зони інтенсивно-синьої флуоресценції (ймовірно, фенольні кислоти) і одну зону салатово-блакитної флуоресценції (ймовірно, гідроксикорична кислота), які зумовлені присутністю обох екстрактів; зони жовто-оранжевої і салатово-блакитної флуоресценції у нижній частині треку, завдяки присутності екстракту герані сибірської (рис. 5.3, 7 трек). Отримані результати для обох екстрактів і таблеток з ними дозволяють здійснювати ідентифікацію БАР екстрактів герані криваво-червоної і герані сибірської у складі таблеток методом ТШХ після попереднього гідролізу.

*Методика ідентифікації фенольних сполук герані криваво-червоної і герані сибірської у сухих екстрактах та в розроблених таблетках (після гідролізу).*

*Випробовуваний розчин.* Наважку подрібненого зразка (100 мг сухого екстракту герані криваво-червоної, 100 мг сухого екстракту герані сибірської або 2,20 г порошку розтертих таблеток) поміщають у центрифужну пробірку, додають 7,0 мл *кислоти хлористоводневої Р1* і 15 мл *ацетону Р*. Пробірку поміщають в ультразвукову баню

на 10 хв, після чого центрифугують протягом 5 хв при 5000 об/хв; надосадову рідину переносять у конічну колбу зі шліфом місткістю 100 мл. Вимивання проводять ще два рази по 10 мл *ацетону Р* за вище вказаних умов, збираючи надосадову рідину в ту ж саму колбу.

До одержаного розчину у колбі додають 1,0 мл розчину *гексаметилентетраміну Р* (5 г/л), кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 60 хв, охолоджують.

Отриманий розчин переносять у ділильну лійку, додають 50 мл *води Р*, 15 мл *етилацетату Р*, струшують впродовж 15 хв. Після розділення шарів, нижній (водний) шар зливають у стакан місткістю 100 мл, а верхній (органічний) зливають у конічну колбу місткістю 100 мл і закривають корком. Водний шар повертають у ділильну лійку і повторюють екстрагування етилацетатом двічі, застосовуючи щоразу по 15 мл *етилацетату Р* за вказаних вище умов. Об'єднані етилацетатні витяги кількісно, за допомогою 50 мл *води Р*, переносять назад у ділильну лійку і струшують впродовж 5 хв. Водний шар відкидають, а до етилацетатного додають 50 мл *води Р* і струшують впродовж 5 хв. Етилацетатний шар фільтрують через фільтр «біла стрічка» з 10 г *натрію сульфату безводного Р* у колбу місткістю 50 мл (фільтр з *натрію сульфатом безводним Р* попередньо змочують *етилацетатом Р*). Етилацетат відганяють під вакуумом, а до отриманого сухого залишку додають 10 *метанолу Р* і витримують колбу впродовж 5 хв в ультразвуковій бані. Отриманий розчин фільтрують через шприц-фільтр PTFE (0,45 мкм) у віалу.

*Розчин порівняння.* По 2 мг СЗ кверцетину і СЗ кемпферолу розчиняють у 5 мл метанолу, застосовуючи ультразвукову баню.

*Пластика:* ТШХ силікагелева пластинка *Р* (2-10 мкм).

*Рухома фаза:* хлороформ *Р* – кислота оцтова безводна *Р* (5:2).

*Нанесення:* 10 мкл випробовуваного розчину і 5 мкл розчину порівняння смугами завдовжки 1 см.

*Висушування:* на повітрі.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 8 см.

*Висушування:* на повітрі.

*Проявлення:* теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р* у метанолі *Р*, сушать на повітрі. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л *макроголу 400 Р* у метанолі *Р*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

*Результати:* на хроматограмі *розчину порівняння* повинні виявлятися послідовно знизу догори: *оранжева зона*, відповідна *кверцетину*; *яскрава салатова зона*, відповідна *кемпферолу*.

На хроматограмі *випробовуваного розчину* мають виявлятися флуоресціюючі зони, забарвлення і розташування яких узгоджується із схемою ТШХ-профілів відповідних досліджуваних зразків (рис. 5.4) і з розташуванням та забарвленням флуоресценції відповідних зон на хроматограмі розчину порівняння.

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                            |                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Салатова зона (д. інт.)<br>Блакитна зона (д. інт.)<br>Синя зона (д. інт.)<br><b>Оранж. зона</b> (д. інт.)<br><br>Синя зона (д. інт.) | Салатова зона (д. інт.)<br>Блакитна зона (д. інт.)<br>Синя зона (д. інт.)<br><b>Оранж. зона</b> (інт.)<br><br>Синя зона (д. інт.)<br><br>Блакитна зона (інт.)<br>Оранжева зона (інт.) | <b>Кемпферол</b> (салатова зона)<br><br><br><b>Кверцетин</b> (оранж. зона) | Салатова зона (д. інт.)<br>Блакитна зона (д. інт.)<br>Синя зона (д. інт.)<br><b>Оранжева зона</b> (д.інт.)<br><br>Синя зона (д. інт.)<br><br>Блакитна зона (інт.)<br>Оранжева зона (інт.) |
| Випробовуваний розчин екстракту герані криваво-червоної                                                                              | Випробовуваний розчин екстракту герані сибірської                                                                                                                                     | Розчин порівняння                                                          | Випробовуваний розчин, отриманий із таблеток                                                                                                                                              |

Рис. 5.4 Схема ТШХ-профілів сухих екстрактів герані криваво-червоної і герані сибірської в умовах ідентифікації фенольних сполук, отриманих після гідролізу, в екстрактах і таблетках з екстрактами та ефірною олією шавлії мускатної

5.2 Розробка методики кількісного визначення флавоноїдів в екстрактах герані криваво-червоної і герані сибірської і у таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної

Результати дослідження агліконового складу екстрактів обох видів гераней стали підставою для розробки методики кількісного визначення флавоноїдів. Домінування кверцетину і кемпферолу, які є флавонолами, у гідролізатах екстрактів, дозволяє застосовувати їх як стандартні речовини для перерахунку вмісту суми флавоноїдів в екстрактах герані криваво-червоної й герані сибірської і таблетках з ними. Для кількісного визначення було модифіковано методику визначення флавоноїдів з попереднім гідролізом, описану у ДФУ для ЛРС. Спершу проводили гідроліз флавоноїдів-глікозидів до агліконів, потім здійснювали їхню екстракцію етилацетатом, після чого проводили комплексоутворення з алюміній хлоридом і спектрофотометричне вимірювання. В описаних умовах спостерігали появу максимуму поглинання при довжині хвилі  $(425 \pm 3)$  нм у спектрах поглинання обох екстрактів – герані сибірської і герані криваво-червоної, та випробовуваному розчині із розроблених таблеток (рис. 5.5).

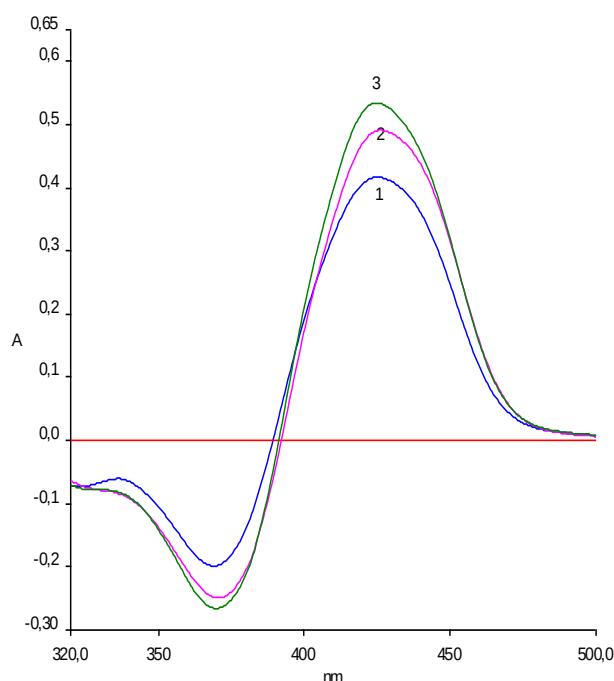


Рис. 5.5 Електронні спектри поглинання розчинів, отримані при розроблені методики кількісного визначення агліконів флавоноїдів спектрофотометричним методом, для: 1 – екстракту герані сибірської; 2 – екстракту герані криваво-червоної; 3 – таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської й ефірною олією шавлії мускатної

При визначенні флавоноїдів спектрофотометричним методом ДФУ рекомендує здійснювати перерахунок їхнього вмісту на гіперозид, застосовуючи питомий показник поглинання гіперозиду – 500 [36]. Як показали ТШХ-дослідження, гіперозид не ідентифікується у досліджуваних екстрактах, але заради стандартизації умов визначення і враховуючи, що агліконом гіперозиду є кверцетин, його зручно застосовувати як стандарт для перерахунку суми флавоноїдів.

При розробці методики кількісного визначення суми флавоноїдів випробувано різні наважки, час гідролізу, час екстрагування етилацетатом і промивання вилучення водою. Зокрема, було встановлено, що кип'ятіння впродовж 2 год у середовищі ацетону і кислоти хлористоводневої забезпечує кількісний гідроліз глікозидних форм флавоноїдів в екстрактах і таблетній масі. Запропонована методика кількісного визначення представлена нижче.

*Методика кількісного визначення флавоноїдів в екстрактах герані криваво-червоної, герані сибірської і у таблетках з екстрактами й ефірною олією шавлії мускатної.*

*Вихідний розчин.* У конічну колбу місткістю 100 мл зі шліфом відважують точну наважку (80 мг екстракту герані криваво-червоної або 120 мг екстракту герані сибірської або 1,65 г порошку розтертих таблеток), додають 1,0 мл 5 г/л розчину гексаметилентетраміну *P*, 7,0 мл кислоти хлористоводневої *P1* і 35 мл ацетону *P*. Колбу поміщають у водяну баню і кип'ятять зі зворотнім холодильником впродовж 2 год. Вміст колби охолоджують і фільтрують через паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 50 мл, кількісно переносячи вміст колби за допомогою ацетону *P*, перемішують.

25,0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку місткістю 100 мл, додають 25 мл води *P* і 15 мл етилацетату *P*, струшують впродовж 15 хв. Після розділення шарів, нижній (водний) шар зливають у мірний стакан місткістю 100 мл, а верхній (органічний) зливають у конічну колбу місткістю 100 мл і закривають корком. Екстрагування із водного шару повторюють ще 2 рази по 15 мл етилацетату *P* щоразу за вказаних вище умов. Об'єднані етилацетатні витяги кількісно, за

допомогою 50 мл *води Р*, переносять назад у ділильну лійку і струшують впродовж 5 хв. Після розділення шарів водний (нижній) відкидають, а до етилацетатного додають 50 мл *води Р* і струшують впродовж 5 хв. Після розділення шарів водний (нижній) відкидають, а етилацетатний витяг фільтрують через фільтр «біла стрічка» з 5 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу місткістю 50 мл (фільтр з *натрію сульфатом безводним Р* попередньо змочують *етилацетатом Р*). Ділильну лійку і фільтр промивають *етилацетатом Р* і доводять вміст в мірній колбі до позначки тим самим розчинником.

*Випробовуваний розчин.* 10,0 мл *вихідного розчину* поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р* і доводять до позначки 5 % (об/об) розчином *оцтової кислоти льодяної Р* в метанолі *Р*.

*Компенсаційний розчин.* 10,0 мл *вихідного розчину* поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять до позначки 5 % (об/об) розчином *оцтової кислоти льодяної Р* в метанолі *Р*.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину за довжини хвилі  $425 \pm 3$  нм, відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів  $X_1$  (у відсотках) в екстракті і  $X_2$  (у мг) в 1 таблетці, в перерахунку на гіперозид, розраховують за формулами:

$$X = \frac{A \cdot 50}{m \cdot (100 - W)} \quad (5.1)$$

$$X = \frac{A \cdot 5 \cdot b}{m} \quad (5.2)$$

де:  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину довжини хвилі 425 нм;

$m$  – маса наважки зразка, взятого для аналізу г;

$W$  – втрата в масі при висушуванні зразка, %;

$b$  – середня маса таблетки, г.

Результати визначення сумарного вмісту флавоноїдів в екстрактах і таблетках наведені в табл. 5.1.

**Результати аналізу екстрактів герані криваво-червоної і герані сибірської й таблеток з ними та ефірною олією шавлії мускатної (n = 5, P = 0,95)**

| Серія зразка | Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид |                                  |                                                                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | %                                             | %                                | мг                                                                                                  |
|              | Сухий екстракт герані криваво-червоної        | Сухий екстракт герані сибірської | Таблетки з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної |
| 01           | 3,295 ± 0,034                                 | 1,954 ± 0,023                    | 0,755 ± 0,005                                                                                       |
| 02           | 3,348 ± 0,031                                 | 1,898 ± 0,021                    | 0,749 ± 0,007                                                                                       |
| 03           | 3,379 ± 0,036                                 | 1,936 ± 0,020                    | 0,763 ± 0,007                                                                                       |

Дані літератури щодо вмісту флавоноїдів у екстрактах різних видів гераней дуже обмежені. Так, в сухому екстракті трави герані криваво-червоної, отриманому за допомогою метанолу, знайдено 1,365 % флавоноїдів [169], а в екстракті з коренів цього ж виду герані – 0,165 % [169] і 0,14 % [135]. Технологія екстрактів з трави обох видів гераней, використана у дослідженні, дала змогу отримати екстракти із значним вмістом флавоноїдів. Враховуючи вміст флавоноїдів у використаних для розроблення таблеток екстрактах (3,3 % в екстракті герані криваво-червоної і 1,9 % в екстракті герані сибірської) і вміст екстрактів у таблетці (19 мг екстракту герані криваво-червоної і 6,4 мг екстракту герані сибірської), було розраховано очікуваний вміст флавоноїдів в одній таблетці – 0,75 мг. Як впливає із результатів визначення (табл. 5.1), вміст флавоноїдів у розроблених таблетках корелює із розрахованим значенням – 33 мг. Саме у такому дозуванні таблетки мали очікувану біологічну активність. Зважаючи на низький вміст і застосовуваний метод аналізу, для розрахунку меж вмісту можна застосувати ±15 %-інтервал, тобто сумарний вміст флавоноїдів в одній таблетці повинен бути від 0,64 до 0,86 мг, у перерахунку на гіперозид.

Відповідно до вимог ДФУ, методики аналізу ЛЗ повинні валідуватись. Оскільки методика була модифікована з фармакопейної, то для неї можна вивчати окремі валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність і

діапазон застосування методики. Оскільки один алгоритм підготовки проби і вимірювання застосовувався до трьох об'єктів, то критеріальні вимоги були обрані для найменшого визначуваного вмісту – вмісту суми флавоноїдів у таблетці.

*Дослідження специфічності методики.* Специфічність методики підтверджували відсутністю на спектрі розчину плацебо максимуму поглинання при довжині хвилі  $425 \pm 3$  нм. У разі присутності максимуму поглинання при довжині хвилі  $425 \pm 3$  нм, відношення оптичної густини випробовуваного розчину із розчину плацебо до оптичної густини випробовуваного розчину має бути незначущим у порівнянні з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу:  $\delta \leq \Delta_{As} \cdot 0,32 = 5,12\%$

*Дослідження лінійності методики.* Дослідження лінійності, правильності і прецизійності вивчали одночасно на 9 модельних розчинах, які охоплювали діапазон концентрацій від 32 до 200 % від теоретичного вмісту суми флавоноїдів в перерахунку на гіперозид. На основі визначення оптичних густин розчинів з точно відомою концентрацією будували графік залежності оптичної густини від концентрації флавоноїдів у нормалізованих координатах, та розраховували параметри лінійності (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

### Результати дослідження лінійності методики визначення суми флавоноїдів

| № | $C_i$ , г/мл          | $C_{\text{норм}}$ , % | $A_{\text{вимір}}$ | $A_{\text{норм}}$ | Критеріальні вимоги і прийнятність                                                                                                                                                                    |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 2                     | 3                     | 4                  | 5                 | 6                                                                                                                                                                                                     |
| 1 | $2,28 \times 10^{-6}$ | 32,35                 | 0,146              | 32,45             | Рівняння прямої: $A_{\text{норм}} = 0,9980 \cdot C_{\text{норм}} + 0,1667$<br>Тангенс кута нахилу: $b = 0,9980$<br>Точка перетину з віссю ординат: $a = 0,1667$<br>Коефіцієнт кореляції: $r = 0,9999$ |
| 2 | $4,56 \times 10^{-6}$ | 50,10                 | 0,227              | 50,40             |                                                                                                                                                                                                       |
| 3 | $7,14 \times 10^{-6}$ | 80,24                 | 0,358              | 79,64             |                                                                                                                                                                                                       |
| 4 | $8,02 \times 10^{-6}$ | 90,07                 | 0,404              | 89,75             |                                                                                                                                                                                                       |
| 5 | $8,90 \times 10^{-6}$ | 100,00                | 0,450              | 100,00            |                                                                                                                                                                                                       |
| 6 | $9,80 \times 10^{-6}$ | 110,10                | 0,499              | 110,90            |                                                                                                                                                                                                       |
| 7 | $1,07 \times 10^{-5}$ | 119,82                | 0,538              | 119,65            |                                                                                                                                                                                                       |



| 1                                                                                     | 2                     | 3      | 4     | 5      | 6                       |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-------|--------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 8                                                                                     | $1,33 \times 10^{-5}$ | 149,84 | 0,673 | 149,66 |                         |                                                                  |
| 9                                                                                     | $1,78 \times 10^{-5}$ | 199,92 | 0,898 | 199,60 |                         |                                                                  |
| Коефіцієнт кореляції: $r = 0,9999$                                                    |                       |        |       |        | $r > 0,9978$            | виконується                                                      |
| Залишкова дисперсія $S_0^2 = 0,1835$<br>Залишкове стандартне відхилення $S_0 = 0,428$ |                       |        |       |        | $S_0/b \leq 8,445$      | виконується                                                      |
| Довірчий інтервал константи $a$ :<br>$\Delta_a = 0,6423$<br>$a = 0,1667$              |                       |        |       |        | $>  a $<br>$\leq 7,574$ | виконується за критеріями статистичної і практичної незначущості |

На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що лінійність методики підтверджується на всьому діапазоні досліджених концентрацій: коефіцієнт кореляції рівний 0,9999, залишкове стандартне відхилення становить 0,428. Графік залежності оптичної густини від концентрації проходить практично через початок координат (точка перетину з віссю ординат 0,1667), розрахований довірчий інтервал константи  $\Delta_a$  підтверджує статистичну і практичну незначущість константи  $a$ .

*Дослідження правильності.* Випробування проводили за методом «введено-знайдено» (табл. 5.3). Результати проведених досліджень свідчать про статистичну та практичну незначущість систематичної похибки в порівнянні з максимально допустимою невизначеністю аналізу.

*Дослідження прецизійності (збіжності).* Збіжність методики характеризує ступінь близькості результатів для серії вимірів за методикою при її виконанні в одних і тих самих умовах протягом невеликого проміжку часу. На підставі результатів досліджень, наведених в табл. 5.3, можна зробити висновок про збіжність

методики, оскільки жоден з результатів за величиною похибки не вийшов за межі максимально допустимої невизначеності аналізу ( $\Delta_z\% \leq \Delta_{As} (16,00)$ ).

Таблиця 5.3

**Результати випробування методики визначення суми флавоноїдів на  
правильність і збіжність**

| № з/п                                                                                                              | $C_i$ введено, % | $C_i$ знайдене, % | $Z = C_{i \text{ знайдене}} \cdot 100 / C_{i \text{ введено}}, \%$ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                  | 32,35            | 32,45             | 100,31                                                             |
| 2                                                                                                                  | 50,10            | 50,40             | 100,60                                                             |
| 3                                                                                                                  | 80,24            | 79,64             | 99,25                                                              |
| 4                                                                                                                  | 90,07            | 89,75             | 99,64                                                              |
| 5                                                                                                                  | 100,00           | 100,00            | 100,00                                                             |
| 6                                                                                                                  | 110,10           | 110,90            | 100,73                                                             |
| 7                                                                                                                  | 119,82           | 119,65            | 99,86                                                              |
| 8                                                                                                                  | 149,84           | 149,66            | 99,88                                                              |
| 9                                                                                                                  | 199,92           | 199,60            | 99,84                                                              |
| Середнє арифметичне, $\bar{Z}$                                                                                     |                  |                   | 100,01                                                             |
| Відносне стандартне відхилення, $S_z\%$                                                                            |                  |                   | 0,466                                                              |
| Відносний довірчий інтервал, $\Delta_z\%$                                                                          |                  |                   | 0,867                                                              |
| Критичне значення для збіжності результатів<br>$\Delta_z\% \leq 16,00$                                             |                  |                   | виконується                                                        |
| Критерій статистичної незначущості<br>систематичної похибки $\delta\% =  \bar{Z} - 100  \leq \Delta_z / \sqrt{n}$  |                  | $\leq 0,289$      | виконується                                                        |
| Критерій практичної незначущості<br>систематичної похибки $\delta\% =  \bar{Z} - 100  \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$ |                  | $\leq 5,12$       | виконується                                                        |
| Загальний висновок про методику                                                                                    |                  |                   | коректна                                                           |

*Дослідження діапазону застосування.* Діапазон застосування методики повинен охоплювати концентрацію від 32 до 200 % відповідно до вимог ДФУ для

випробування «Кількісне визначення» із врахуванням декларованого вмісту флавоноїдів в одній таблетці.

У результаті проведених досліджень встановлено, що запропонована методика кількісного визначення суми флавоноїдів (після гідролізу у перерахунку на гіперозид) у таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської й ефірною олією шавлії мускатної відповідає критеріям специфічності, лінійності, правильності та прецизійності (збіжності) на всьому діапазоні застосування методики і може застосовуватися для контролю якості розроблених таблеток.

### 5.3 Розробка методики ідентифікації і кількісного визначення ефірної олії шавлії мускатної у розроблених таблетках

Ефірна олія шавлії мускатної є субстанцією, вимоги до якої є гармонізовані з вимогами ЄФ і, як субстанція вона описана у ДФУ [35], проте в державному реєстрі ЛЗ не має відомостей щодо її реєстрації українськими виробниками. Для розробки таблеток були досліджені зразки олії шавлії мускатної різних українських торгових марок – «Адверсо», «Ароматика», «Квіта», «Царство ароматів», «Green Pharm Cosmetic», НВО «Ельфа». По три-п'ять зразків кожного виробника було відібрано і проаналізовано відповідно до вимог ДФУ: ідентифікація (ТШХ і хроматографічний профіль), відносна густина, показник заломлення, оптичне обертання, кислотне число і хроматографічний профіль (метод внутрішньої нормалізації). Окремі показники якості, наприклад, відносна густина, показник заломлення, оптичне обертання і кислотне число знаходилися у межах вимог ДФУ практично для більшості зразків. Але одночасно найбільш однорідними за хроматографічним профілем, з дотриманням вимог ДФУ за всіма показниками і також високою біологічною активністю були зразки ефірної олії шавлії мускатної української марки «Ароматика», виробництва Німеччини. Тому для розробки таблеток було використано ефірну олію шавлії мускатної марки «Ароматика». Хроматографічний профіль ефірної олії шавлії мускатної, згідно вимог ДФУ повинен містити послідовно хроматографічні піки п'яти обов'язкових компонентів: ліналолу, ліналілацетату,  $\alpha$ -

терпінеолу, гермакрену-D і склареолу, а також може містити у незначній кількості або не містити альфа і бета туйони. Низький вміст останніх або їхня відсутність у визначених умовах доводять чистоту ефірної олії саме шавлії мускатної і є її відмінністю від ефірної олії шавлії лікарської, у якій спостерігається високий вміст туйонів. У визначених в ДФУ умовах, хроматограма розчину порівняння містить піки речовин при зазначених часах утримування: туйони (26,9 і 28,4 хв), ліналол (37,0 хв), ліналілацетат (37,4 хв),  $\alpha$ -терпінеол (44,4 хв), гермакрен-D (45,8 хв) і склареол (54,0 хв) (додаток Е).

Хроматографічний профіль вибраного зразка ефірної олії шавлії мускатної містить речовини (метод внутрішньої нормалізації) у кількостях: ліналолу – 6,7 %, ліналілацетату – 77,4 %,  $\alpha$ -терпінеолу – 1,2 %, гермакрену-D – 1,8 % і склареолу – 2,3 %. Визначені кількості відповідають фармакопейним вимогам. Серед компонентів ефірної олії у складі таблеток достатньо ідентифікувати домінуючі компоненти – ліналол і ліналілацетат. Тому ідентифікацію ефірної олії в таблетках можна провести паралельно із кількісним визначенням за хроматограмою випробовуваного розчину, а саме за присутністю у ній піків ліналолу і ліналілацетату.

Для кількісної оцінки вмісту ефірної олії у розроблених таблетках було вирішено визначати вміст ліналілацетату. Для побудови кількісного зв'язку ефірної олії із розробленими таблетками необхідно було визначити абсолютний вміст ліналілацетату в ефірній олії, бо його оцінка методом внутрішньої нормалізації в АФІ не може бути об'єктивною величиною в аналізі готового ЛЗ. В умовах отримання хроматографічного профілю, шляхом порівняння площ піків ліналілацетату на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння, було визначено абсолютний вміст ліналілацетату –  $69,1 \pm 0,92$  %.

У процесі розробки методики було досліджено умови пробопідготовки, зокрема, встановлено, що оптимальним способом вилучення компонентів ефірної олії є ультразвукова обробка порошку таблеток з гексаном. Запропонована методика визначення ліналілацетату представлена нижче.

*Методика кількісного визначення ліналілацетату в ефірній олії шавлії мускатної, ліналілацетату і/або ефірної олії в таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної*

*Випробовуваний розчин а.* 35 мг (точна наважка) зразка ефірної олії шавлії мускатної поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 15 мл *гексану Р* і розчиняють, інтенсивно струшуючи, доводять об'єм розчину *гексаном Р* до позначки і перемішують. 1,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину до позначки *гексаном Р*, перемішують.

*Випробовуваний розчин б.* 0,26 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у центрифужну пробірку місткістю 25 мл, додають 15 мл *гексану Р* і поміщають в ультразвукову баню на 5 хв, після чого центрифугують протягом 5 хв при 5000 об/хв; надосадову рідину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Вимивання проводять ще два рази, застосовуючи 5 мл *гексану Р* за вище вказаних умов щоразу і збираючи надосадову рідину в ту ж саму колбу. Доводять об'єм розчину у мірній колбі до позначки, промиваючи *гексаном Р* центрифужну пробірку. Отриманий розчин фільтрують через шприц-фільтр PTFE у віалю.

*Розчин порівняння.* Точні наважки 1,5 мг ліналолу *Р* і 25,0 мг ліналілацетату *Р* поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину до позначки *гексаном Р*, перемішують, енергійно струшуючи. 1,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину до позначки *гексаном Р*, перемішують.

Почергово хроматографують *випробовувані розчини а і б* та *розчин порівняння* у вказаних нижче умовах, отримуючи по три хроматограми для кожного.

*Колонка* – кварцева розміром 30 м х 0,25-0,53 мм з нерухомою фазою *макрогол 20 000 Р*. *Газ-носії* – *гелій* для хроматографії *Р*. *Поділ потоку*: 1:100. *Режим хроматографування* з програмуванням температури колонки: 0-10 хв – ізотермічно 60 °С, з 10-75 хв – лінійно з 60 °С до 190 °С, з 75-120 хв – ізотермічно 190 °С. *Температура інжектора* – 220 °С, *температура детектора* – 240 °С. *Детектор* – полум'яно-іонізаційний. *Інжекція* – 0,2 мкл.

*Порядок виходу піків:* на хроматограмі *розчину порівняння* повинні послідовно спостерігатися піки ліналолу і ліналілацетату.

*Придатність хроматографічної системи:* на хроматограмі *розчину порівняння* ступінь розділення ліналолу і ліналілацетату повинен бути не менше 1,5.

Вміст ліналілацетату  $X_1$  (%) в ефірній олії, а також вміст ліналілацетату  $X_2$  (мг) і/або вміст ефірної олії шавлії  $X_3$  (мг) у перерахунку на середню масу таблетки розраховують за формулами:

$$X_1 = \frac{m_0 \cdot S_1 \cdot 100}{S_0 \cdot m_1}, \quad (5.3)$$

$$X_2 = \frac{m_0 \cdot S_2 \cdot b}{10 \cdot S_0 \cdot m_2}, \quad (5.4)$$

$$X_3 = \frac{m_1 \cdot S_2 \cdot b}{10 \cdot S_1 \cdot m_2}, \quad (5.5)$$

де:  $m_0$  – маса наважки стандартного зразка ліналілацетату, мг;

$m_1$  – маса наважки ефірної олії шавлії мускатної, взятої для аналізу мг;

$m_2$  – маса наважки порошку розтертих таблеток, взятих для аналізу г;

$S_0$  – середнє значення площі піку ліналілацетату, отримане із хроматограм розчину порівняння;

$S_1$  – середнє значення площі піку ліналілацетату, отримане із хроматограм випробовуваного розчину *a*;

$S_2$  – середнє значення площі піку ліналілацетату, отримане із хроматограм випробовуваного розчину *b*;

$b$  – середня маса таблетки, г.

Результати визначення вмісту ефірної олії шавлії мускатної через розрахунок кількостей ліналілацетату і визначуваної ефірної олії у таблетках наведені в табл. 5.4.

Виходячи із вмісту ефірної олії в розроблених таблетках і враховуючи її природу, було вирішено розраховувати критерій меж у розмірі  $\pm 15$  %. Таким чином, при декларованій кількості ефірної олії шавлії мускатної 7,6 мг на одну таблетку,

показник кількісного вмісту її вмісту повинен бути у межах 6,46-8,74 мг олії або 4,64-6,03 мг ліналілацетату у перерахунку на середню масу таблетки.

Таблиця 5.4

**Результати визначення ліналілацетату і ефірної олії шавлії мускатної у  
таблетках з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною  
олією шавлії мускатної**

| Серія зразка<br>таблеток | Вміст на одну таблетку, мг |                 |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
|                          | ліналілацетату             | ефірної олії    |
| 01                       | $5,29 \pm 0,21$            | $7,69 \pm 0,31$ |
| 02                       | $5,23 \pm 0,18$            | $7,57 \pm 0,26$ |
| 03                       | $5,32 \pm 0,20$            | $7,70 \pm 0,29$ |

Результатом проведених досліджень є специфікація проекту МКЯ із запропонованими показниками і критеріями якості (додаток Є). Також розроблено проекти МКЯ на таблетки з екстрактами герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної, які апробовано в промислових умовах (додаток Й.2, Й.3, акт апробації від 06.05.2021 р.).

5.4 Мікробіологічні дослідження таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині

*Критерій прийнятності МБЧ* встановлено як для препаратів для орального застосування, до складу яких входить сировина рослинного походження (ДФУ, 2.6.12), а саме:

- загальне число аеробних мікроорганізмів –  $10^4$  КУО/г;
- загальне число дріжджових та плісневих грибів –  $10^2$  КУО/г;
- толерантних до жовчі грамнегативних бактерій –  $10^2$  КУО/г;
- відсутність *Escherichia coli* в 1 г;
- відсутність *Salmonella* в 25 г.

## 5.5 Дослідження специфічної активності таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині

### 5.5.1 Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності таблеток

Антимікробну активність таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії вивчали в умовах *in vitro* [9, 63]. Для досліджень використовували таблетки з сухими екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, як препарат порівняння таблетки «Хлорофіліпт» у дозуванні 25 мг.

Дослідження антибактеріальної дії таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії на життєдіяльність мікроорганізмів проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів») [63]. Стандартизація умов досліджень при дифузії в агар забезпечувалась товщиною середовища 10 мм та діаметром «колодязя» у ньому 6 мм. Для посіву використовували стандартизовану добову суспензію тест-штамів наступних мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653, концентрація клітин в яких становила 0,5 за McFarland. Після посіву суспензії тест-штаму на поживне середовище, «колодязі» заповнювали порошком розтертих таблеток з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної і таблеток «Хлорофіліпт», змочених в м'ясо-пептонному бульйоні. Далі чашки Петрі поміщали в термостат при 37 °С. Облік результатів проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту мікроорганізмів в міліметрах. Дослідження проводили в 10-кратній повторності.

Результати вивчення антимікробної активності таблеток з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної методом «колодязів» наведені в табл. 5.5.

Результати проведених досліджень показали, що таблетки з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної мають виражену антимікробну та протигрибкову активність на досліджуванні тест-штами



мікроорганізмів – особливо на *S. aureus* та *E. coli*, оскільки діаметр затримки росту цих мікроорганізмів перевищував 20 мм.

Таблиця 5.5

**Результати вивчення антимікробної і протигрибкової активності таблеток з сухими екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної методом «колодязів»**

| Тест-культура мікроорганізмів | Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм                                                             |                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                               | Таблетки з сухими екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної | Таблетки «Хлорофіліпт» |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 29,3 ± 0,1                                                                                                 | 19,5 ± 0,1             |
| <i>Escherichia coli</i>       | 28,9 ± 0,3                                                                                                 | 12,5 ± 0,1             |
| <i>Bacillus subtilis</i>      | 17,2 ± 0,2                                                                                                 | 15 ± 0,2               |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 15,1 ± 0,1                                                                                                 | –                      |
| <i>Candida albicans</i>       | 19,4 ± 0,2                                                                                                 | 10,2 ± 0,1             |

Примітка. «–» – відсутність зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів.

### 5.5.2 Вивчення гострої токсичності таблеток

Гостру токсичність таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині вивчали з метою одержання даних щодо безпечності застосування ЛЗ в умовах короткотривалого прийому високих доз [41].

Визначення гострої токсичності здійснювали на білих безпородних статевозрілих мишах-самцях масою 22±3 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [64]. Тварини знаходились на звичайному раціоні віварію і пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7 діб. Клініку гострого отруєння в умовах короткотривалого прийому високих доз відтворювали внутрішньошлунковим введенням подрібнених таблеток у вигляді водної суспензії в дозі 3000 мг/кг та 6000 мг/кг.

Спостереження за тваринами проводили протягом 2 тижнів. Ступінь токсичності препарату оцінювали за зміною загального стану тварин, летальністю та впливом на динаміку маси тіла тварин.

Після внутрішньошлункового введення досліджуваних таблеток загибелі та ознак інтоксикації у тварин не відзначено. Впродовж двотижневого спостереження тварини були активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання, судом чи інших проявів токсичного впливу не спостерігали.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження з вивчення гострої токсичності розробленого ЛЗ встановлено відсутність його токсичної дії при внутрішньошлунковому введенні та визначено V клас токсичності (малотоксичний засіб).

#### 5.6 Встановлення термінів придатності таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині

З метою одержання даних про зміну якості розроблених таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині з часом під впливом різних факторів навколишнього середовища, а також для встановлення рекомендованих умов зберігання, проводили випробування стабільності отриманих таблеток [36].

Отримані таблетки були розфасовані і закладені на зберігання у контурно-чарункових упаковках з ПВХ плівки та фольги алюмінієвої, які відповідають вимогам ДФУ. В умовах довготермінового випробування таблетки зберігали при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  та відносній вологості  $60\% \pm 5\%$ . Довготермінові випробування проводили протягом 27 місяців з певною періодичністю досліджень – кожні 3 місяці першого року та кожні 6 місяців другого року. Зі згаданою періодичністю проводили відбір проб та досліджували таблетки за такими показниками, як: опис, ідентифікація БАР, середня маса таблетки, однорідність маси, розпадання, МБЧ, кількісне визначення БАР. Результати випробування основних показників якості таблеток наведено у додатку Ж.

У результаті вивчення стабільності запропоновано встановити для одержаних таблеток термін придатності 2 роки у контурно-чарункових упаковках при температурі  $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$  та вологості  $60 \pm 5\%$  в оригінальній упаковці.

#### Висновки до розділу 5

1. На основі дослідження якісного і кількісного складу АФІ таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної нами запропоновані критерії якості таблеток.

2. Ідентифікацію екстрактів гераней у розроблених таблетках запропоновано здійснювати шляхом порівняння ТШХ-профілю випробовуваного розчину таблеток із схемою хроматограми, яка містить спільні для обох екстрактів речовини-маркери: хлорогенова кислота, ізокверцитрин і мірицитрин; маркер екстракту герані криваво-червоної – рутин; маркери екстракту герані сибірської – не ідентифікована гідроксикорична кислота, яка проявляється зоною блакитної флуоресценції на рівні зони рутину і не ідентифікований флавоноїд, який проявляється зоною оранжевої флуоресценції із відносним (відносно рутину) коефіцієнтом утримування 0,4.

3. Альтернативним способом ідентифікації екстрактів гераней у таблетках є порівняння ТШХ-профілю фенольних сполук, отриманих після гідролізу, із схемою наведеної хроматограми; обов'язковими ідентифікаційними маркерами є кверцетин і кемпферол.

4. Для ідентифікації ефірної олії шавлії мускатної запропоновано ідентифікувати ліналол і ліналілацетат в умовах її кількісного визначення методом газової хроматографії.

5. Кількісними показниками якості розроблених таблеток запропоновано вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид і вміст ліналілацетату. Для визначення флавоноїдів запропоновано спектрофотометричну методику, вивчені окремі її валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування. Вміст ліналілацетату запропоновано визначати газохроматографічно, для цього було адаптовано фармакопейну методику вивчення хроматографічного профілю ефірної олії шавлії мускатної. Кількісними критеріями

якості розроблених таблеток є: вміст флавоноїдів від 0,64 мг до 0,86 мг і вміст ліналілацетату від 4,64 мг до 6,03 мг у перерахунку на середню масу таблетки. Запропоновано також кількісний додатковий критерій – вміст ефірної олії: від 6,46 мг до 8,74 мг у перерахунку на середню масу таблетки. Її вміст запропоновано розраховувати через ліналілацетат.

6. Здійснені дослідження дозволили запропонувати проєкт МКЯ на розроблені таблетки. Дослідження показників якості розроблених таблеток впродовж 27 місяців дало змогу запропонувати їхній термін придатності – 2 роки.

7. Результати мікробіологічних досліджень доказали, що таблетки з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної мають виражену антимікробну та протигрибкову активність. Крім того, для отриманих таблеток визначено V клас токсичності (малотоксичний засіб).

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано та розроблено оптимальний склад, технологію комбінованих таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого застосування у ротовій порожнині.

1. Проаналізовано дані літературних джерел щодо фармакотерапії захворювань СОПР, проведено маркетинговий аналіз ринку ЛЗ для місцевого застосування в стоматології і ЛОР-практиці та встановлено, що лише 30 % становлять ЛЗ природного походження. Крім того, асортимент даних рослинних препаратів є одноманітним і представлений переважно ЛРС та настоянками вітчизняного виробництва.

2. З метою розробки раціональної технології фітоекстрактів із трави герані криваво-червоної та герані сибірської, вивчено фармако-технологічні властивості подрібненої ЛРС. Це дозволило підібрати технологічні параметри для проведення процесу екстрагування сировини, такі як: ступінь подрібнення сировини – 0,5-1,0 мм, оптимальна концентрація екстрагента – 50 % етанол (об./об.), час екстракції – 30 хв, співвідношення маси рослинної сировини та об'єму екстрагента – 1:30, кратність екстракції – 2. Розроблено технологію сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської.

3. Вивчено фізичні та фармако-технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської. Встановлено, що отримані сухі екстракти мають хорошу плинність, велику насипну густину та малий кут природного укусу, тому на їх основі можна отримати таблетки методом прямого пресування.

4. Доведено антимікробну, протигрибкову і протизапальну активність фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні – 1:3:1,2. Визначено, що для наявності антимікробної та протигрибкової активності цієї

композиції щодо усіх штамів мікроорганізмів необхідно забезпечити мінімальну бактерицидну концентрацію у кількості 3,3 мг/мл.

5. За допомогою 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку встановлено вплив 30 ДР на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із сухими екстрактами трави герані сибірської, трави герані криваво-червоної та ефірною олією шавлії мускатної та обрано оптимальні: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магнію стеарат.

6. За допомогою методу випадкового балансу побудовано та проаналізовано діаграми розсіювання, які дозволили оптимізувати склад майбутніх таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної. Серед досліджених ДР залишились найкращі, а саме: неусілін US 2, натрій кроскармелоза, манітол 60, МКЦ 102, магній стеарат.

7. Використовуючи регресійний аналіз, було встановлено взаємозв'язок між кількостями вивчених ДР і якістю одержаних таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної. Розроблено склад таблеток, що включає: сухий екстракт трави герані криваво-червоної – 0,0190 г, сухий екстракт трави герані сибірської – 0,0064 г, ефірну олію шавлії мускатної – 0,0076 г, неусілін US 2 – 0,033 г, натрію кроскармелозу – 0,033 г, манітол 60 – 0,055 г, МКЦ 102 – 0,3905 г, магнію стеарат – 0,0055 г.

8. На основі дослідження якісного і кількісного складу АФІ таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної нами запропоновані критерії якості цих таблеток. Так, ідентифікацію екстрактів гераней у розроблених таблетках потрібно здійснювати шляхом порівняння ТШХ-профілю випробовуваного розчину таблеток із схемою хроматограми, яка містить спільні для обох екстрактів речовини-маркери: хлорогенова кислота, ізокверцитрин і мірицитрин; маркер екстракту герані криваво-червоної – рутин; маркери екстракту герані сибірської – не ідентифікована гідроксикорична кислота, яка проявляється зоною блакитної флуоресценції на рівні зони рутину і не ідентифікований флавоноїд, який проявляється зоною оранжевої

флуоресценції із відносним (відносно рутину) коефіцієнтом утримування 0,4. Альтернативним способом ідентифікації екстрактів гераней у таблетках є порівняння ТШХ-профілю фенольних сполук, отриманих після гідролізу, із схемою наведеної хроматограми; обов'язковими ідентифікаційними маркерами є кверцетин і кемпферол. Для ідентифікації ефірної олії шавлії мускатної в розроблених таблетках запропоновано виявляти ліналол і ліналілацетат в умовах її кількісного визначення методом газової хроматографії.

9. Кількісними показниками якості розроблених таблеток запропоновано вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид і вміст ліналілацетату. Вміст ліналілацетату запропоновано визначати газохроматографічно. Кількісними критеріями якості розроблених таблеток є: вміст флавоноїдів від 0,64 мг до 0,86 мг і вміст ліналілацетату від 4,64 мг до 6,03 мг, у перерахунку на середню масу таблетки. Запропоновано також кількісний додатковий критерій – вміст ефірної олії: від 6,46 мг до 8,74 мг у перерахунку на середню масу таблетки; її вміст запропоновано розраховувати через ліналілацетат.

10. Досліджено стабільність та умови зберігання розроблених таблеток протягом 27 місяців. Встановлено, що таблетки демонстрували стабільні результати у визначених межах за всіма показниками протягом вивченого періоду часу. Запропоновано встановити термін придатності таблеток 2 роки при температурі  $25 \pm 2$  °C та вологості  $60 \pm 5$  %, в оригінальних контурно-чарункових упаковках з ПВХ плівки і фольги алюмінієвої з друком. Дослідження гострої токсичності таблеток показали, що запропонований ЛЗ відповідає V класу токсичності. Результатами мікробіологічних досліджень доказано, що таблетки з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної мають виражену антимікробну та протигрибкову активність.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання, допоміжні речовини при виробництві таблеток для розжовування. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 85–90.
2. Бойцанюк С. І., Залізняк М. С., Залізняк О. І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. № 1-2. С. 5–10.
3. Бубенчикова В. Н., Булатникова Ж. А. Изучение полисахаридного и минерального состава герани кроваво-красной. *Научные ведомости. Серия Естественные науки*. 2011. № 9 (104). Вып. 15/2. С. 200–202.
4. Бубенчиков Р. А., Позднякова Т. А., Герасимова О. Д. Изучение каротиноидов травы герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Молодежная наука и современность: материалы 78-й всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвящ. 78-летию КГМУ и 80-летию со дня рождения чл.-кор. РАМН, проф. А.В. Завьялова, 17-18 апр. 2013 г. Курск, 2013. Ч. 2. С. 214.*
5. Бубенчиков Р. А., Позднякова Т. А. Изучение состава фенольных соединений герани сибирской методом ВЭЖХ. *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XII междунар. конф., 11-12 апр. 2014 г. Минск: Изд. центр БГУ, 2014. С. 13–15.*
6. Бубенчиков Р. А., Позднякова Т. А. Исследование полисахаридного комплекса травы герани сибирской. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2012. № 22 (141). Вып. 20/1. С. 140–141.
7. Бубенчиков Р. А., Позднякова Т. А. Фенолкарбоновые кислоты травы герани сибирской. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали I міжнар. наук.-практ. internet-конф. 20-21 березня 2014 р. Харків, 2014. С. 50–51.*
8. Вивчення нових допоміжних речовин при створенні таблеток методом прямого пресування із екстрактів лікарських рослин / Т. А. Грошовий та інш. *Науково-*



*технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 вересня. 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 76–77.

9. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / МОЗ України; уклад.: Ю. Л. Волянський та ін. Київ: Державний фармакологічний центр, 2004. 38 с.

10. Виды рода Geraniaceae во флоре Узбекистана: распространение, химический состав и биологическая активность / Д. Н. Жамалова та ін. *Universum: Химия и биология*: електрон. научн. журн. 2019. № 10 (64). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7865>.

11. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 105–112.

12. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 135–144.

13. Голубєва М. Г. Принципи місцевого застосування фітопрепаратів при спортивних травмах. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту*. 2009. № 9. С. 32–35.

14. Гордієнко О. І., Бензель І. Л., Грошовий Т. А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4. С. 79–84.

15. Гордієнко О. І., Вронська Л. В., Мельник О. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 126–133.

16. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Аналіз фармацевтичного ринку України фітопрепаратів вітчизняного виробництва. *Хімія природних сполук: матеріали V всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 125–126.*
17. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вибір оптимальних допоміжних речовин з метою створення таблеток на рослинній основі для місцевого застосування в ротовій порожнині. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, 19-20 вересня 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. Т. 1. С. 255–256.*
18. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний журнал. 2021. Т. 76, № 1. С. 35–42.*
19. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення кристалографічних властивостей та фракційного складу сухого екстракту трави *Geranium sibiricum*. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 27 квітня 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 77.*
20. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис. 2019. № 2. С. 36–42.*
21. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження фармако-технологічних властивостей допоміжних речовин при створенні таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наукових праць: матеріали VII наук.-практ. дистанційної конф. з міжнар. участю, 23 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 111–114.*
22. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії: пат. 131363 UA МПК А61К 36/00, А61К 36/537, А61К 47/46, А61Р 31/00. № u 201807941; заявл. 16.07.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1.

23. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В. Дослідження протизапальної дії фітосубстанції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 вересня. 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 263–264.
24. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку таблетованих фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: зб. праць наук.-практ. конф. з міжн. участю, присв. 90-річчю з дня народження проф. Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження проф. О. Л. Грома, 28-29 вересня 2018 р. Львів: Ліга-Прес, 2018. С. 222.
25. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі льодяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 74–80.
26. Гордієнко О. І. Отримання сухого екстракту з трави герані криваво-червоної та вивчення його технологічних властивостей: *XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*: матеріали конгресу, м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. С. 183–184.
27. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності суміші сухих екстрактів трави *Geranium sibiricum* та *Geranium sanguineum*. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference, Karlovy Vary – Kyiv, 6 april 2018*. Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Kyiv: MCNIP, 2018. P. 69–72.
28. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Перспективи використання сухого екстракту трави герані сибірської в якості антимікробного засобу. *Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січня. 2018 р. Чернівці: БДМУ, 2018. С. 117–118.

29. Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С., Бучковська А. Ю. Стоматологічні лікарські плівки з рекутаном як засіб лікування запальних хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Практична медицина*. 2010. Т. 16, № 6. С. 32–36.
30. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Тригубчак О. В. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листопада 2012 р.* Харків: НФаУ, 2012. С. 49–50.
31. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток-ядер з оболонкою. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 63–68.
32. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 3. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток, вкритих оболонкою. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 34–40.
33. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183.
34. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Основні патогенетичні підходи до профілактики та лікування запальних захворювань пародонта. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1. С. 4–9.
35. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид.

Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

36. Державна Фармакопея України: у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

37. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України; Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Офіційний сайт. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (Дата звернення: 14.09.2019).

38. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів. Пов.1. Дизайн експерименту при дослідженні впливу якісних факторів на етапі розробки таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110.

39. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів. Пов. 2. Дизайн експерименту при дослідженні впливу кількісних факторів на етапі оптимізації складу та технології таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 3. С. 70–79.

40. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів. Пов. 3. / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 1. С. 76–85.

41. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанов. Київ, 2001. 527 с.

42. Ежнед М. А., Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів у виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 130–135.

43. Ильина Л. П., Воинков А. А. Сравнительное содержание дубильных веществ в видах герани Бурятии. *Теоретические и практические вопросы интеграции*

*химической науки, технологии и образования: материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 20 апреля 2016 г. Улан-Удэ, 2016. С. 80–83.*

44. Ісюк М. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Дослідження амінокислотного складу герані сибірської. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3. С. 4–6.

45. Коритнюк Р. С., Коритнюк О. Я., Гладишева С. А. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13, № 6. С. 106–109.

46. Котюк Л. А., Рахметов Д. Б. Біологічно активні речовини *Salvia officinalis* L. та *Salvia sclarea* L. при зростанні в умовах ботанічного саду ЖНАЕУ. *Ботанічні сади: проблеми інтродукції та збереження рослинного різноманіття: матеріали всеукр. наук. конф., 10–11 жовт. 2013 р. Житомир: ЖНАЕУ, 2013. С. 84–89.*

47. Краснов В. П., Орлов О. О., Ведмідь М. М. Атлас рослин-індикаторів і типів лісорослинних умов Українського Полісся / під ред. В. П. Краснова. Новоград-Волинський: НОВОГрад, 2009. 488 с.

48. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. Видання офіційне: настанова (на заміну настанови 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»). Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. 92 с. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/5/27180-dn\\_2538\\_06\\_11\\_2020\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/5/27180-dn_2538_06_11_2020_dod.pdf).

49. Лукашів О. І., Вронська Л. В., Бензель І. Л. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 178–183.

50. Лукашів О. І., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Пов. 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві спеціальних типів таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.

51. Марценюк В. П., Белей Н. М., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 5.

Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 1. С. 82–89.

52. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 368 с.

53. Нагірний Я. П., Стефанів І. В., Горбань Є. М. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонтиту і гінгівіту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. № 4. С. 22–26.

54. Никитина В. С., Кузьмина Л. Ю., Мелентьев А. И., Шендель Г. В. Антибактериальная активность полифенольных соединений, выделенных из растений семейств Geraniaceae и Rosaceae. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2007. Т. 43, № 6. С. 705–712.

55. Никитина В. С., Шендель Г. В. Содержание фенольных соединений и аминокислот в надземной части *Geranium pratense* и *G. sibiricum* (Geraniaceae). *Растительные ресурсы*. 2008. Т. 44, № 2. С. 74–81.

56. Нужина Н. В., Рибак Л. М., Коновалова О. Ю., Меньшова В. О. Анатомія листка *Geranium Sanguineum* L. (Geraniaceae). *Modern Phytomorphology*. 2014. № 6. С. 315–318.

57. Огляд українського фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань парадонта з метою одержання нового стоматологічного засобу / І. Ю. Борисюк та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 1. С. 3–11.

58. Одержання фітосубстанцій із герані сибірської та вивчення їх антимікробних властивостей / М. В. Ісюк та ін. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 5 (додаток). С. 116–119.

59. Оториноларингологія: підручник / Д. І. Заболотний, Ю. В. Мітін, С. Б. Безшапочний, Ю. В. Дєєва. – 4-е вид. – К.: ВСВ «Медицина», 2020. – 472.

60. Позднякова Т. А., Бубенчиков Р. А. Исследование эфирного масла герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Фундаментальные исследования*. 2014. № 3, Ч. 3. С. 539–542.

61. Позднякова Т. А., Бубенчиков Р. А. Разработка показателей качества травы герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. № 6 (62). С. 139–140.
62. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів / Т. А. Грошовий та ін. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня: матеріали наук.-практ. конф., 6-7 грудня 2013 р. Одеса, 2013*. С. 40–44.
63. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості, мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text>.
64. Про захист тварин від жорсткого поводження: Закон України від 15.12.2009 р. № 3447-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
65. Разаренова К. Н., Жохова Е. В. Сравнительная оценка содержания дубильных веществ в некоторых видах рода *Geranium* L. флоры Северо-Запада. *Химия растительного сырья*. 2011. № 4. С. 187–192.
66. Рибак Л. М. Дослідження аналгетичної та протизапальної активності трави різних видів роду *Geranium* L. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: тези доповідей 4-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2011 р. Тернопіль, 2011*. С. 223–224.
67. Рибак Л. М. Дослідження гострої токсичності, протизапальної та аналгетичної активності екстрактів трави різних видів роду *Geranium* L. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 6. С. 61–65.
68. Рибак Л. М. Дослідження нагромадження поліфенолів у кореневищах деяких видів роду *Geranium* L. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 5. С. 269–270.
69. Рибак Л. М. Дослідження поліфенольних комплексів деяких видів герані флори України методом ВЕРХ. *Фармація України. Погляд у майбутнє: VII Національний з'їзд фармацевтів України: тези доп., 15-17 вересня 2010 р. Харків: Вид. НФаУ, 2010*. С. 331–332.



70. Рибак Л. М., Коновалова О. Ю. Дослідження сировини герані сибірської (*G. sibiricum* L.) хромато-мас-спектрометричним методом. *Фітотерапія*. 2013. № 3. С. 64–67.
71. Рибак Л. М., Коновалова О. Ю., Ковальчук Т. В. Дослідження кількісного вмісту полісахаридних фракцій трави різних видів роду *Geranium* L. *Актуальні питання медичної і фармацевтичної науки та практики*. 2011. Вип. 24, № 2. С. 110–112.
72. Рибак Л. М., Коновалова О. Ю., Колядич О. П. Порівняльне дослідження кількісного вмісту поліфенолів у різних видах герані *Geranium* L. методом перманганатометричного титрування та спектрофотометричним методом. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 6. С. 44–47.
73. Рибак Л. М., Коновалова О. Ю., Цуркан О. О., Колядич О. П. Дослідження амінокислотного складу деяких видів роду *Gerranium* L. Флори України. *Фітотерапія*. 2010. № 1. С. 99–104.
74. Рибак Л. М., Коновалова О. Ю., Ядловський О. Є. Дослідження імунотоксичної дії екстрактів трави деяких видів роду *Geranium* L. *Фітотерапія*. 2011. № 4. С. 76–78.
75. Рибак Л. М. Порівняльне дослідження кількісного вмісту елагової та галової кислот у сировині деяких видів роду герань (*Geranium* L.) методом високоефективної рідинної хроматографії. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 6. С. 88–92.
76. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин. Тернопіль: Навчальна книга-Богдан, 2010. 384 с.
77. Скібіцька О. О. Обґрунтування вибору місцевої етіотропної терапії при ерозивно-виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота. *Современная стоматология*. 2016. № 2. С. 46–48.
78. Создание твердых лекарственных форм на основе растительного и животного сырья / Т. А. Грошовый и др. *Состояние и перспективы оптимизации и эффективности в фармакогнозии, технологии, клинике. Кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии ЯГМА: сборник материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 30-летию кафедры фармакогнозии и фармацевтической*

технологии Ярославской государственной медицинской академии, сентябрь 2014 г. Ярославль: Индиго, 2014. С. 9–18.

79. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4. С. 77–80.

80. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Пов. 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування / М. Б. Демчук та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 1. С. 76–80.

81. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів / О. В. Тригубчак та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 3. С. 116–121.

82. Терапевтична стоматологія: підручник для студентів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації: у 4 т. / М. Ф. Данилевський та ін.; за ред. А. В. Борисенко. Т. 4: Захворювання слизової оболонки порожнини рота. Київ: Медицина, 2010. 640 с.

83. Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Пов. 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 137–141.

84. Федоров Н. И., Жигунова С. Н., Михайленко О. И. Методологические основы оптимизации ресурсного использования лекарственной флоры Южного Урала. М.: Наука, 2013. 212 с.

85. Хаврона М. Ю., Бензель І. Л., Огурцов В. В., Піняжко О. Р. Антиоксидантна активність рослинної сировини видів роду Герань. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6. С. 73–76.

86. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб парадонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71–74.

87. Шульга Л. І., Ролік С. М., Плис С. В., Повіткін С. О. Деякі аспекти локального застосування рослинних лікарських засобів у терапії стоматологічних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Харків: Вид-во НФаУ, 2017. Вип. 2. С. 226–229.
88. Abdalrb G. A., Budura E. A., Toderescu C. D., Sârbu I. Formulation and manufacturing process of some chewable tablets containing carbamazepine –  $\beta$  – cyclodextrin inclusion complex. *Studia Universitatis «Vasile Goldiș», Seria Științele Vieții*. 2017. Vol. 27, Issue 2. P. 105–110.
89. Abdel-lateif K. S., Maghrabi I. A., Eldeab H. A. The plant natural products: their antioxidants, free radical scavengers, DNA protection and antimicrobial activities. *J Bioprocess Biotech*. 2016. Vol. 6, Issue 9. P. 1–7.
90. Agiba A. M., Eldin A. B. Insights into formulation technologies and novel strategies for the design of orally disintegrating dosage forms: a comprehensive industrial review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 11, Issue 9. P. 8–20.
91. Aher S., Saudagar R., Chaudhari D. Formulation and evaluation of taste masked fast dissolving tablet of prazosin hydrochloride. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2018. Vol. 8, № 4. P. 263–271.
92. Ahmad S., Adhav R., Mantry P. Preparation and evaluation of Albendazole chewable tablet. *International Journal of Applied Research*. 2016. Vol. 2, Issue 6, Part F. P. 27–329. URL: <https://www.allresearchjournal.com/archives/2016/vol2issue6/PartF/2-6-71-110.pdf>.
93. Al-Shadeedi M. I., Samein L. H., Shehab M. A. Formulation and evaluation of carbimazole orodispersible tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 5, Suppl. 1. P. 232–239.
94. Al-Snafi A. E. A Review on erodium cicutarium: A potential medicinal plant. *Indo American Journal of Pharmaceutical sciences*. 2017. Vol. 4, № 01. P. 110–116.
95. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine / O. I. Hordiienko et al. *Наука и Инновация*. 2018. № 2. С. 87–94.

96. Antifungal activity of geraniol on *Candida albicans* isolates of pediatric clinical importance / A. L. A. Lima et al. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2017. Vol. 9, № 4. P. 581–586.
97. Antimicrobial activity and mechanisms of *Salvia sclarea* essential oil / H. Cui et al. *Botanical Studies*. 2015. Vol. 56, № 1. P. 16.
98. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Geranium bellum* and its isolated compounds / C. Velazquez-Gonzalez et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Vol. 14. P. 506. URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/14/506>.
99. Antioxidant activities and xanthine oxidase inhibitory effects of extracts and main polyphenolic compounds obtained from *Geranium sibiricum* L. / N. Wu et al. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010. Vol. 58, № 8. P. 4737–4743.
100. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, *Terminalia catappa* L. from Okinawa Island and its tannin corilagin / S. Kinoshita et al. *Phytomedicine*. 2007. Vol. 14, № 11. P. 755–762.
101. Antioxidant and prooxidant properties of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. In Vitro and In Vivo / M. Murzakhmetova et al. *Phytotherape Research: PTR*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 746–751.
102. Antiviral effect of octyl gallate against DNA and RNA viruses / M. Uozaki et al. *Antiviral research*. 2007. Vol. 73, № 2. P. 85–91.
103. Antiviral potentials of medicinal plants / M. Mukhtar et al. *Virus Research*. 2008. Vol. 131, № 2. P. 111–120.
104. Badgujar B. P., Mundada A. S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*. 2011. Vol. 61, № 2. P. 117–139.
105. Berłowski A., Zawada K., Wawer I., Paradowska K. antioxidant properties of medicinal plants from Peru. *Food and Nutrition Sciences*. 2013. Vol. 4, № 8. P. 71–77.
106. Bharkatiya M., Kitawat S., Gaur K. Formulation and characterization of fast dissolving tablet of salbutamol sulphate. *American Journal of Pharmacological Sciences*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 1–6.

107. Chemical composition and antifungal activity of essential oil of *Salvia sclarea* L. from Bulgaria against clinical isolates of *Candida* species. Source. / Y. Hristova et al. *Journal of BioScience & Biotechnology*. 2013. Vol. 2. Iss.1. P. 39–44.
108. Chemical composition and antifungal activity of *Salvia sclarea* (Lamiaceae) essential oil / A. Džamić et al. *Archives of Biological Sciences*. 2008. Vol. 60, № 2. P. 233–237.
109. Chemical composition and biological activities of essential oil from *Salvia sclarea* plants regenerated in vitro / L. Kuźma et al. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2009. Vol. 14, № 4. P. 1438–1447.
110. Chemical composition, cytotoxicity, antimicrobial and antifungal activity of several essential oils / S. Cannaset al. *Natural product research*. 2016. Vol. 30, № 3. P. 332–339.
111. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice / K. Droebner et al. *Antiviral Research*. 2007. Vol. 76, № 1. P. 1–10.
112. Design, optimization and evaluation of chewable tablets of clarithromycin using ion exchange resins / F. S. Dasankoppa et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 78, № 6. P. 818–826.
113. Determination of Phenolic Compounds from *Geranium sanguineum* by HPLC / S. Leucuta et al. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2005. Vol. 28, № 19. P. 3109–3117.
114. Devi N. K. D., Jasthi K. S., Marupudi V., Hareesh J. Design and comparative evaluation of albendazole chewable tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2018. Vol. 48, № 1. P. 5–8.
115. Devkota L., Poudel B. K., Silwal J. K. Formulation and in-vitro evaluation of chewable tablets of montelukast. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2014. Vol. 5, № 3. P. 98–103.
116. Effect of a plant polyphenol-rich extract on the lung protease activities of influenza-virus-infected mice / J. Serkedjieva et al. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2007. Vol. 18, № 2. P. 75–82.
117. Effect of extract and ellagic acid from *Geranium schiedeanum* on the antioxidant defense system in an induced-necrosis model / N. Vargas-Mendoza et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2018. Vol. 7, № 12. P. 178.

118. Efficacy and safety of a chewable methylphenidate extended-release tablet in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / S. B. Wigal et al. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017. Vol. 27, № 8. P. 690–699.
119. Evaluation of antimicrobial activity of the methanol extracts from 8 traditional medicinal plants / C. G. Kang et al. *Toxicological research*. 2011. Vol. 27, № 1. P. 31–36.
120. Farheen F., Bharadwaj S. Formulation and evaluation of chewable tablets of mebendazole by different techniques. *PharmaTutor*. 2014. Vol. 2, № 6. P. 183–189.
121. Fast dissolving tablets – a novel approach / K. Kushagra et al. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 311–322.
122. Fast dissolving tablets as a novel boon: a review / U. Nautiyal et al. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 5–26.
123. Fellenberg M. A., Espinoza A., Peña I., Alarcón J. Antioxidant and bacteriostatic effects of the addition of extract of quillay polyphenols (*Quillaja saponaria*) in the marinade of broiler chicken. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2011. Vol. 13, № 1. P. 71–79.
124. Fodorea C.-Ş., Tomuța I., Bucur L., Tămaș M. New pharmaceutical formulations containing dried extracts from indigenous geranium vegetal drugs. «*Ovidius*» *University Annals of Medical Science – Pharmacy*. 2005. Vol. III, № 1. P. 69–77.
125. Formulation and characterization of Olanzapine fast dissolving tablet using natural and synthetic super disintegrants and *in vitro* release comparison / M. Azharuddin et al. *International Journal of Pharmacy Education and Research*. 2015. Vol. 2, № 3. P. 15–22.
126. Formulation and evaluation of darunavir chewable tablets / B. Padmasri et al. *International Journal of Pharmacy and Analytical Research*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 400–409.
127. Formulation and evaluation of orodispersible tablets (odts) of diclofenac sodium by using superdisintegrant from natural origin / S. Panda et al. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, Issue 6. P. 190–197.
128. Formulation and evaluation of taste masked tablet of sodium ferredetate: taste masking approach / M. B. Vyas et al. *Global Journal of Medical Research: B. Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*. 2018. Vol. 18, Issue 3, Version 1.0. P. 3–12.

129. Formulation development of albendazole-loaded self-microemulsifying chewable tablets to enhance dissolution and bioavailability / S. Somchai et al. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 134.
130. Formulation development of chewable albendazole tablets with improved dissolution rate / E Kimaro. et al. *Heliyon*. 2019. Vol. 5, № 12. P. e02911.
131. Hair growth-promoting effect of Geranium sibiricum extract in human dermal papilla cells and C57BL/6 mice / W. A. Boisvert et al. *BMC Complementary & Alternative Medicine*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 1-9.
132. Hammami I., Triki M. A., Rebai A. Chemical compositions, antibacterial and antioxidant activities of essential oil and various extracts of Geranium sanguineum L. flowers. *Archives of Applied Science Research*. 2011. Vol. 3, № 3. P. 135–144.
133. Hemali S., Patel V. A. Formulation and in-vitro evaluation of raft forming chewable tablets of ranitidine hydrochloride. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2016. Vol. 5, Issue 4, P. 181–186.
134. Hudson J. B. The use of herbal extracts in the control of influenza. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009. Vol. 3, № 13. P.1189–1195.
135. In vitro antioxidant activity of polyphenol' extracts with antiviral properties from Geranium sanguineum L. / M. Sokmen et al. *Life sciences*. 2005. Vol. 76, № 25. P. 2981-2993.
136. In vitro investigation on the effect of a plant preparation with antiviral activity on the functions of mice phagocyte cells / R. Toshkova et al. *Pharmazie*. 2004. Vol. 59, № 2. P. 150–154.
137. Investigating the antifungal activity and mechanism(s) of geraniol against *Candida albicans* strains / M. C. Leite et al. *Medical Mycology*. 2015. Vol. 53, № 3. P. 275–284.
138. Ivancheva S., Nikolova M., Tsvetkova R. Pharmacological activities and biologically active compounds of Bulgarian medicinal plants / F. Imperato. *Phytochemistry: Advances in Research*. Trivandrum, Kerala, India: Research Signpost, 2006. P. 87–103.
139. Ivancheva S., Petrova A. A chemosystematic study of eleven Geranium species. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2000. Vol. 28, № 3. P. 255–260.

140. Jain D., Amul M. A review – formulation & development of orodispersible tablet. *International Journal of Pharmaceutical Erudition*. 2014. Vol. 4, № 1. P. 21–38.
141. Kandi M., Sivasai G., Rathnanand M., Sreenivasa M. formulation and evaluation of chewable tablet of metformin HCl using Stevia by different techniques. *International Journal of PharmTech Research*. 2013. Vol. 5, № 3. P. 1364–1372.
142. Kelgire P. T., Bothara S. B, Mahaparle P. R. Fast dissolving tablet: a review. *European journal of pharmaceutical and medical research*. 2017. Vol. 4, № 10. P. 213–219.
143. Küçük S., Soyer P., Tunalı Y. Determination of Antimicrobial and Biological Activities of *Salvia sclarea* L. (Lamiaceae) Extracts. *JOTCSA. Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*. 2019. Vol. 6, № 1. P. 15–20.
144. Kumar G. D., Meenakshi B., Chatterjee D. P. Fast mouth dissolving disintegrating tablet and patient counselling points for fddts – a review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 2014. Vol. 3, № 3. P. 949–958.
145. Luo H., Yin H. Simultaneous determination of five active compounds in *Geranium sibiricum* by HPLC. *Chin. J. Experim. Tradit. Med. Form.* 2011. Vol. 5. P. 83–86.
146. Maheshwar M. Phytochemical screening and TLC fingerprinting formulation and evaluation of fast disintegrating tablets of fenofibrate. *INDO American journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 05, № 01. P. 318–325.
147. Mishra U. S., Prajapati S. K., Bharadvaj P. A Review article on mouth dissolving tablet. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2014. Vol. 3, № 6. P. 24–34.
148. Nagaich U., Bharti C., Pal A. K., Gulati N. Preparation and evaluation of pentoxifylline loaded chewable tablet for the treatment of peripheral vascular diseases. *Der Pharmacia Lettre*. 2014. Vol. 6, № 1. P. 58–64.
149. Nannjkar D., Shinde J. Recent trends of mouth dissolving tablet: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2020. Vol. 62, № 2. P. 157–165.
150. Nasermodeli S., Rowshan V. Comparison of *Salvia sclarea* L. essential oil components in wild and field population. *International Journal of Agriculture and Crop Sciences*. 2013. Vol. 5, № 8. P. 828–831.



151. Nikolova M., Tsvetkova R., Ivancheva S. Evaluation of antioxidant activity in some Geraniacean species. *Botanica serbica*. 2010. Vol. 34, № 2. P. 123–125.
152. Obtaining of *Geranium sanguineum* phytoextracts and study of their anti-microbial properties / I. L. Benzel, O. I. Hordiienko et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2018. Vol. 12, № 2. P. 142–147.
153. Optimisation of microwave-assisted enzymatic extraction of corilagin and geraniin from *Geranium sibiricum* Linne and evaluation of antioxidant activity / Y. C. Yang et al. *Optimisation Food Chemistry*. 2010. Vol. 122, № 1. P. 373–380.
154. Oral dispersible tablets: an overview; development, technologies and evaluation / S. Rewar et al. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life*. 2014. Vol. 3, № 6. P. 1223–1235.
155. Özçelik B., Özgen S., Öztürk S., Küsmenoğlu S. Evaluation of antibacterial and antifungal activities of *Geranium pyrenaicum* L. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. Vol. 7, № 2. P. 99–110.
156. Panteva A., Ivancheva S., Staneva L., Serkedjieva J. Biologically active constituents of a polyphenol extract from *Geranium sanguineum* L. with anti-influenza activity. *Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences*. 2006. Vol. 61, №. 7-8. P. 508–516.
157. Pavlova E., Simeonova L., Serkedjieva J. Antioxidant activities of *Geranium sanguineum* L. polyphenolic extract in chemiluminescent model systems. *Inorganic Chemistry Communications*. 2019. Vol. 108, № 3. P. 107518.
158. Peana A. T., Moretti M. D. L. Pharmacological activities and applications of *Salvia sclarea* and *Salvia desoleana* essential oils. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2002. Vol. 26, Part G. P. 391–423.
159. Poorvee B., Patel D. Formulation and evaluation of raft forming gallic acid chewable tablets for peptic ulcer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2018. Vol. 50, № 1. P. 68–76.
160. Prasad H., Verma N. K. A review on patent related technologies of orally disintegrating tablets. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3, Issue 4. P. 466–478.

161. Pushpa R., Nishant R., Navin K., Pankaj G. Antiviral potential of medicinal plants: an overview. *International Research Journal of Pharmacy*. 2013. Vol. 4, № 6. P. 8–16.
162. Radulović N., Dekić M., Stojanović-Radić Z. Chemical composition and antimicrobial activity of the volatile oils of *Geranium sanguineum* L. and *G. robertianum* L. (Geraniaceae). *Medicinal Chemistry Research*. 2011. Vol. 21. P. 601–615.
163. Ramalakshmi S., Edaydulla N., Ramesh P., Muthuchelian K. Investigation on cytotoxic, antioxidant, antimicrobial and volatile profile of *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R. Br. flower used in Indian medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2012. Vol. 2, № 1. P. S68–S75.
164. Renu D. J., Jalwal P., Singh B. Chewable tablets: a comprehensive review. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4, № 5. P. 100–105.
165. Rybak L., Nuzhyna N., Konovalova E. Chemotaxonomic and anatomical differences between some species of the genus *Geranium* L. of flora of Ukraine. *The pharma innovation*. 2014. Vol. 2, № 12. P. 15–19.
166. Rybak L., Rudik G. Research on quantitative content of lectins in plants of the *Geranium* L. Genus. *The Pharma Innovation* 2013. Vol. 2, № 6. P. 38–41.
167. Serkedjieva J. Antiinfective activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Die Pharmazie*. 1997. Vol. 52, № 10. P. 799–802.
168. Serkedjieva J. Influenza virus variants with reduced susceptibility to inhibition by a polyphenol extract from *Geranium sanguineum* L. *Die Pharmazie*. 2003. Vol. 58, № 1. P. 53–57.
169. Serkedjieva J., Ivancheva S. Antiherpes virus activity of extracts from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 1998. Vol. 64, № 1. P. 59–68.
170. Serkedjieva J., Gegova G., Mladenov K. Protective efficacy of an aerosol preparation, obtained from *Geranium sanguineum* L., in experimental influenza infection. *Die Pharmazie*. 2008. Vol. 63, № 2. P. 160–163.
171. Serkedjieva J., Hay A. J. In vitro anti-influenza virus activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Antiviral Research*. 1998. Vol. 37, № 2. P. 121–130.

172. Serkedjieva J., Stefanova T., Krumova E. A fungal Cu/Zn-containing superoxide dismutase enhances the therapeutic efficacy of a plant polyphenol extract in experimental influenza virus infection. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*. 2010. Vol. 65, № 5-6. P. 419–428.
173. Sharma A., Gupta A. K., Gupta M. K., Sharma V. A review: formulation and characterization of fast dissolving tablet of carvidilol. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2019. Vol. 9, № 3. P. 749–752.
174. Sharma S. K., Kumar A., Jaimini M., Ranga S. Fast dissolving tablets: method and technology review. *Arabian Research in Pharmaceuticals and Biologicals*. 2013. Vol. 3, № IV. P. 487–494.
175. Sharopov F. S., Satyal P., Setzer W. N., Wink M. Chemical compositions of the essential oils of three *Salvia* species cultivated in Germany. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. 2015. Vol. 3, № 2. P. 26–29.
176. Sharopov F. S., Setzer W. N. The essential oil of *Salvia sclarea* L. from Tajikistan. *Records of Natural Products*. 2012. Vol. 6, № 1. P. 75–79.
177. Shim J. U., Lim K. T. Anti-oxidative and anti-proliferative character of glycoprotein isolated from *Geranium sibiricum* Linne in Chang liver cells. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2008. Vol. 26, № 3. P. 320–324.
178. Shim J. U., Oh P. S., Lim K. T. Anti-inflammatory activity of ethanol extract from *Geranium sibiricum* Linne. *Journal of ethnopharmacology*. 2009. № 126, № 1. P. 90–95.
179. Simeonov E., Koleva V., Nedeva G. Extraction of polyphenols from roots of *Geranium sanguineum* L. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*. 2011. Vol. 46, № 1. P. 41–44.
180. Singh C. L., Rajput N., Monga M. G. A review on fast dissolving tablets (FDTs). *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 2, № 11. P. 1572–1581.
181. Single-dose pharmacokinetic properties and relative bioavailability of a novel methylphenidate extended-release chewable tablet compared with immediate-release methylphenidate chewable tablet / R. Abbas et al. *Clinical Therapeutics*. 2016. Vol. 38, № 5. P. 1151–1157.

182. Sravani M. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of nebivolol HCl for treatment of hypertension. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3, № 4. P. 756–774.
183. Study on anti-inflammatory and analgesic effects of total extract of *Geranium sanguineum*, *Astragalus glycyphyllos*, *Erodium cicutarium* and *Vincetoxicum officinalis* / D. Penkov et al. *Science & Technologies*. 2014. Vol. IV, № 1. P.50–54.
184. Sumalatha G., Jayapal Reddy G. Formulation and evaluation of polyherbal chewable tablets for reducing nicotine dependence. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2017. Vol. 7, Issue 1. P. 115–120.
185. Sumalatha G., Jayapal Reddy G. Polyherbal chewable herbal tablets for cough remedy: development and evaluation. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013. Vol. 3, Issue 2. P. 666–669.
186. Tabandeh H., Erfan M. Development and optimization of ferrous fumarate chewable tablets by simplex experimental design. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 9, № 2. P. 49–66.
187. Tannins of *Geranium sanguineum* / S. Mavlyanov et al. *Journal Chemistry of Natural Compounds (Ташкент)*. 1997. Vol. 33. № 2. P. 179–184.
188. The cytotoxicity to leukemia cells and antiviral effects of *Isatis indigotica* extracts on pseudorabies virus / S. L. Hsuan et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009. Vol. 123, № 1. P. 61–67.
189. Toshkova R., Stefanova T., Nikolova N., Serkedjiev J. A plant extract ameliorates the disfunctions of alveolar macrophages in influenza virus-infected mice. *Pharmacologyonline*. 2006. № 3. P. 778–784.
190. Zhexiong J., Renshuang S. Effects of geraniin in *Geranium sibiricum* L. on antioxidant function of S<sub>180</sub> mice. *Human health and biomedical engineering: international conference*, 19-22 Aug. 2011. Jilin, China, 2011. P. 896–899.

## **ДОДАТКИ**

## Додаток А

Таблиця А.1

**Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу та технології таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної**

| Назва допоміжної речовини, фірма виробник, країна                                           | Характеристика                                                                                                                                                                                                              | Функціональне призначення, НТД                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                           | 2                                                                                                                                                                                                                           | 3                                                                                                                        |
| Аеросил 200 (кремнію діоксид колоїдний), Evonik Industries, Німеччина                       | Пухкий білий або майже білий легкий аморфний порошок (розмір часток 4-40 мкм) з питомою поверхнею 50-400 м <sup>2</sup> /г                                                                                                  | Сорбент, антифрикційна речовина<br>Japanese Pharmacopoeia<br>European Pharmacopoeia                                      |
| Аеросил 380 (кремнію діоксид пірогенний), Evonik Industries, Німеччина                      | Аморфний, дрібнодисперсний дуже легкий порошок блакитно-білого кольору (розмір часток 5-15 нм) з питомою поверхнею 380 м <sup>2</sup> /г.                                                                                   | Сорбент, антифрикційна речовина<br>Japanese Pharmacopoeia<br>European Pharmacopoeia                                      |
| Неусілін US 2<br>НеусілінUS2<br>Fuji Chemical Industry, США                                 | Алюмосилікат магнію синтетичний з середнім розміром часток від 60 до 120 мкм, насипною густиною вільною – 0,15 г/см <sup>3</sup> , насипною густиною після усадки 0,19 г/см <sup>3</sup> . Втрата при висушуванні 1,4%.     | Сорбент, наповнювач на основі неорганічних солей.<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                       |
| Неусілін УФЛ<br>НеусілінUFL 2<br>Fuji Chemical Industry, США                                | Алюмосилікат магнію синтетичний з середнім розміром часток від 2 до 8 мкм, насипною густиною вільною - 0,08 г/см <sup>3</sup> , насипною густиною після ущільнення – 0,13 г/см <sup>3</sup> . Втрата при висушуванні 1,8 %. | Сорбент, наповнювач, який може використовуватися при прямому пресуванні<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook |
| Магнію карбонат основний<br>ВАТ Михайлівський завод хімічних реактивів, Російська Федерація | Порошок білого кольору. Кут природнього укосу: 41-49°, насипна густина – 0,12 г/см <sup>3</sup>                                                                                                                             | Сорбент, наповнювач на основі неорганічних солей<br>ДФУ Доп.1., С. 389, 390                                              |

| 1                                                                          | 2                                                                                                                                                 | 3                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| МКЦ 102<br>Microcel® MC 102<br>Blanver Farmaquimica<br>Ltd., Бразилія      | Дрібний порошок МКЦ з середнім розміром часток 100 мікрон, вологістю до 7 % та насипною густиною 0,28-0,33 г/см <sup>3</sup>                      | Наповнювач на основі МКЦ і солі кальцію<br>Є.Ф. 01/2004:0316                                |
| МКЦ 200 (Vivapur 200 XLM)<br>«JRS Pharma»,<br>Німеччина                    | Порошок МКЦ білого кольору з середнім розміром часток 200 мікрон, вологістю до 1,5 % та насипною густиною 0,4-0,45 г/см <sup>3</sup>              | Наповнювач, пластифікатор маси, розпушувач)<br>ЄФ, ДФУ                                      |
| МКЦ бурст<br>MCC SANAQ® burst<br>Blanver Farmaquimica<br>Ltda, Бразилія    | Дрібнодисперсний порошок білого кольору                                                                                                           | Наповнювач на основі МКЦ<br>Є.Ф. 01/2004:0316                                               |
| Просолв SMCC® 90<br>JRS Parma, Німеччина.                                  | Силікована МКЦ, є унікальною комбінацією мікрокристалічної целюлози та колоїдного діоксиду кремнію                                                | Наповнювач на основі МКЦ<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                   |
| Просолв EASYtab SP®<br>JRS Parma, Німеччина                                | Суміш МКЦ, кремнію діоксиду колоїдного, натрію крохмаль гліколяту, натрію стеарин фумарату                                                        | Наповнювач на основі МКЦ<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                   |
| Крохмаль кукурудзяний,<br>Фірма «Gargil<br>Deutschland GmBh»,<br>Німеччина | Матовий, від білого до жовтуватого кольору, дуже дрібний порошок, без смаку                                                                       | Розпушувач, наповнювач, ковзна речовина<br>Japanese Pharmacopoeia<br>European Pharmacopoeia |
| Натрію кроскармелоза<br>Фірма «Blanver<br>Farmaquimica LTDA»,<br>Бразилія  | Натрієва сіль поперечнозшитого карбоксиметилцелюлози з середнім ступенем набухання                                                                | Розпушувач<br>ЄФ 6, 01/2008:0472, С. 1423                                                   |
| Натрію карбоксиметил крохмаль<br>Service Chemical Inc.,<br>Німеччина       | Білий аморфний порошок без смаку і запаху, в холодній воді утворює колоїдний розчин, не розчинний в спирті, ефірі та інших органічних розчинниках | Розпушувач<br>ЄФ 6, 01/2009:0355, С. 4547                                                   |
| Натрій крохмальгліколят<br>«DMV-Fonterra<br>Excipients»,<br>Нідерланди     | Натрієва сіль поперечно-зшитого частково модифікованого крохмалю з високою здатністю до набухання                                                 | Розпушувач<br>(супердезінтегрант)<br>ЄФ, ДФУ                                                |

| 1                                                                                         | 2                                                                                                       | 3                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Крохмаль<br>прежелатинізований<br>(Starch 1500),<br>«Colorcon Limited»,<br>Великобританія | Білий або жовтувато-білий<br>порошок, який розбухає у воді.<br>Насипна густина: 0,586 г/см <sup>3</sup> | Розпушувач<br>(супердезінтегрант),<br>зв'язуюча речовина<br>ЄФ, ДФУ                                              |
| Манітол 60<br>Roquette, Франція                                                           | Білий кристалічний порошок<br>без запаху, солодкий на смак                                              | Наповнювач на основі<br>цукрів<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                                  |
| Парлітол 100SD<br>ПАРЛІТОЛ® 100 SD<br>Roquette, Франція                                   | Порошок білого кольору,<br>гранульований маніт з розміром<br>часток 100 мікрон                          | Наповнювач на основі<br>цукрів<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                                  |
| Парлітол 500 DC<br>Roquette, Франція                                                      | Білий або майже білий,<br>кристалічний порошок із<br>середнім діаметром частинок<br>500 мкм             | Наповнювач на основі<br>цукрів<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                                  |
| Лудіпрес<br>Лудіпрес®,<br>BASF, Німеччина                                                 | Гранули, що містять лактози<br>моногідрату (93 %), Kollidon 30<br>(3,5 %) та Kollidon CL (3,5 %)        | Наповнювач на основі<br>цукрів.<br>Japanese Pharmacopoeia                                                        |
| Мікроцелак 100<br>MEGGLE GmbH & Co.<br>KG, Німеччина                                      | містить 75 % моногідрату<br>альфа-лактози та 25 %<br>мікрокристалічної целюлози                         | Наповнювач на основі<br>цукрів<br>Japanese Pharmacopoeia<br>European Pharmacopoeia                               |
| Кальцію гідрофосфат<br>безводний<br>Innophos, Inc., США                                   | Білий порошок без запаху і<br>смаку                                                                     | Ковзна речовина,<br>наповнювач на основі<br>неорганічних солей.<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook |
| Компактрол (кальцій<br>сульфат дигідрат)<br>JRS Pharma,<br>Німеччина                      | Білий порошок із середнім<br>розміром частинок 120 мкм                                                  | Ковзна речовина,<br>наповнювач,<br>розріджувач<br>European Pharmacopoeia                                         |
| Емкомпрес (кальцій<br>гідрофосфат дигідрат)<br>JRS Pharma,<br>Німеччина                   | Білий кристалічний порошок з<br>високою насипною густиною<br>без смаку                                  | Ковзна речовина<br>Japanese Pharmacopoeia<br>European Pharmacopoeia                                              |
| МагГран (магній<br>оксид гранульований)<br>Magnesia GmbH,<br>Німеччина                    | Біла, сипуча, гранульована<br>субстанція                                                                | Ковзна речовина<br>European Pharmacopoeia                                                                        |



| 1                                                                                   | 2                                                                                                                                                                        | 3                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ді-Пак<br>Domino Specialty<br>Ingredients, США                                      | Білий порошок з високою<br>сипучістю, низькою<br>гігроскопічністю, солодкий на<br>смак                                                                                   | Ковзна речовина<br>European Pharmacopoeia                                            |
| Кальцію стеарат<br>ТОВ НВП<br>«Електрогазохім»,<br>Україна                          | Білий порошок без запаху та<br>смаку, практично нерозчинний<br>у воді. Насипна густина – 1,064<br>г/см <sup>3</sup> , питома поверхня – 4,73-<br>8,03 м <sup>2</sup> /г. | Змащувальна речовина<br>ТУ У 22942814. 004 -<br>2000                                 |
| Магнію стеарат<br>ТОВ<br>«Електрогазохім»,<br>Україна                               | Білий порошок. Насипна<br>густина – 1,092 г/см <sup>3</sup> . Питома<br>поверхня: 1,6-14,8 м <sup>2</sup> /г                                                             | Змащувальна речовина<br>ТУ У 22942814. 004 -<br>2000                                 |
| Натрію<br>стеарилфумарат<br>PRUV Sodium<br>StearylFumarate®<br>JRS Parma, Німеччина | Білий порошок, або плоскі<br>округлі частинки. Насипна<br>густина – 1,107 г/см <sup>3</sup>                                                                              | Змащувальна речовина<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook                |
| Кислота стеаринова<br>ТОВ НВП «Електро-<br>газохім», Україна                        | Білий порошок, нерозчинний у<br>воді, розчинний у ефірі.<br>Насипна густина: 0,980 г/см <sup>3</sup>                                                                     | Змащувальна речовина<br>ТУ У 22942814. 004 -<br>2000                                 |
| Натрію лаурилсульфат<br>Merck, Німеччина<br>BASF SE, Німеччина                      | Порошок або кристали білого<br>або блідожовтого кольору.<br>Розмір часток – не менше 80 %<br>має пройти через сито 250 мкм                                               | Змащувальна речовина<br>(лубрикант)<br>Japanese Pharmacopoeia<br>Excipients Handbook |

## Додаток Б

Таблиця Б.1

**Перелік зареєстрованих в Україні рослинних лікарських засобів для  
місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці**

| №<br>п/п                                                            | Назва<br>лікарського<br>засобу     | Лікарська форма, форма<br>випуску                                                                        | Виробник, країна                               |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1                                                                   | 2                                  | 3                                                                                                        | 4                                              |
| <b>A01A D Інші засоби для місцевого застосування в стоматології</b> |                                    |                                                                                                          |                                                |
| 1.                                                                  | Евкалипта<br>настойка              | Настойка по 25 мл у фл.-<br>крапельниці в пачці або<br>без пачки                                         | ТОВ «Тернофарм», Україна                       |
| 2.                                                                  | Фітосепт                           | Розчин для ротової<br>порожнини по 100 мл у<br>фл., у пачках                                             | ПАТ «Фітофарм», Україна                        |
| 3.                                                                  | Звіробою<br>трава                  | Трава по 75 г у пачці з<br>внутр. пакетом                                                                | ТОВ «Тернофарм», Україна                       |
| 4.                                                                  | Евкалипта<br>листя                 | Листя по 50 г у пачці з<br>внутр. пакетом; по 1,5 г у<br>фільтр-пакеті № 20 в пачці                      | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна |
| 5.                                                                  | Звіробою<br>трава                  | Трава по 50 г або по 75 г у<br>пачках з внутр. пакетом; по<br>1,5 г у фільтр-пакеті № 20                 | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна |
| 6.                                                                  | Дуба кора                          | Кора по 50 г або 100 г у<br>пачках з внутр. пакетом; по<br>1,5 г у фільтр-пакеті № 20                    | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна |
| 7.                                                                  | Шавлії листя                       | Листя по 40 г або по 50 г,<br>або по 60 г у пачках з<br>внутр. пакетом; по 1,5 г у<br>фільтр-пакеті № 20 | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна |
| 8.                                                                  | Фітодент®                          | Настойка по 100 мл у фл. №<br>1, по 100 мл у банках № 1                                                  | ПАТ «Хімфармзавод «Червона<br>зірка», Україна  |
| 9.                                                                  | Ротокан                            | Екстракт рідкий по 55 мл<br>або 110 мл у фл.; №1                                                         | ПАТ «Лубнифарм», Україна                       |
| 10.                                                                 | Евкалипта<br>прутовидного<br>листя | Листя по 75 г у пачках з<br>внутр. пакетом; по 2,5 г у<br>фільтр-пакетах № 20                            | ПрАТ «Ліктрави», Україна                       |
| 11.                                                                 | Звіробою<br>трава                  | Трава по 50 г або 75 г у<br>пачках з внутр. пакетом; по<br>1,5 г у фільтр-пакетах №<br>20                | ПАТ «Лубнифарм», Україна                       |

| 1   | 2                            | 3                                                                                                                                                 | 4                                         |
|-----|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 12. | Звіробою трава               | Трава, по 60 г у пачках з внутр. пакетом; по 75 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці | ПрАТ «Ліктрави», Україна                  |
| 13. | Шавлії листя                 | Листя по 50 г або по 60 г у пачках з внутр. пакетом, по 1,0 г у фільтр-пакетах № 20 у пачках або у пачках з внутр. пакетом                        | ПрАТ «Ліктрави», Україна                  |
| 14. | Дуба кора                    | Кора по 100 г у пачках з внутр. пакетом; по 2,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці або у пачці з внутр. пакетом                                       | ПрАТ «Ліктрави», Україна                  |
| 15. | Дуба кора                    | Кора по 50 г, 100 г у пачках з внутр. пакетом                                                                                                     | ПАТ «Лубнифарм», Україна                  |
| 16. | Евкалипта настойка           | Настойка по 25 мл у фл. або по 25 мл у фл. у пачці                                                                                                | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна |
| 17. | Евкалипта прутовидного листя | Листя по 50 г або по 75 г у пачці з внутр. пакетом                                                                                                | ПАТ «Лубнифарм», Україна                  |
| 18. | Шавлії листя                 | Листя по 40 г або по 50 г в пачках з внутр. пакетом                                                                                               | ПАТ «Лубнифарм», Україна                  |
| 19. | Стоматофіт                   | Розчин для ротової порожнини по 45 мл, 50 мл, 100 мл, 120 мл у фл. № 1 у коробці                                                                  | Фітофарм Кленка С. А., Польща             |
| 20. | Стоматофіт А                 | Розчин для ротової порожнини по 25 мл у фл. № 1 у коробці                                                                                         | Фітофарм Кленка С. А., Польща             |
| 21. | Евкалипта настойка           | Настойка по 25 мл у фл.                                                                                                                           | ПАТ «Фітофарм», Україна                   |
| 22. | Дуба кора                    | Кора по 100 г у пачці з внутр. пакетом                                                                                                            | ТОВ «Тернофарм», Україна                  |
| 23. | Шавлії листя                 | Листя по 50 г у пачці з внутр. пакетом                                                                                                            | ТОВ «Тернофарм», Україна                  |
| 24. | Фітокан-ГНЦЛС                | Рідина по 50 мл, 100 мл у фл., по 1 фл. в коробці з картону                                                                                       | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна     |

| 1                                                                         | 2                     | 3                                                                                                                     | 4                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>A15 Засоби, що підвищують апетит</b>                                   |                       |                                                                                                                       |                                             |
| 25.                                                                       | Лепехи<br>кореневища  | Кореневища по 50 г або по 100 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20 у пачці                     | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| 26.                                                                       | Лепехи<br>кореневища  | Кореневища по 30 г, або по 75 г, або по 100 г у пачці з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20 у пачці        | ПрАТ «Ліктрави», Україна                    |
| 27.                                                                       | Лепехи<br>кореневища  | Кореневища по 30 г або по 50 г у пачках з внутр. пакетом                                                              | ПАТ «Лубнифарм», Україна                    |
| <b>A16A X Різні речовини, що впливають на травну систему і метаболізм</b> |                       |                                                                                                                       |                                             |
| 28.                                                                       | Ромашки<br>квітки     | Квітки по 30 г або по 40 г, або по 50 г, або по 75 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці | ПрАТ «Ліктрави», Україна                    |
| 29.                                                                       | Ромашки<br>квітки     | Квітки по 40 г або по 50 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці                           | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| 30.                                                                       | Калган                | Кореневища по 50 г, по 75 г у пачках з внутр. пакетом; по 3,0 г у фільтр-пакетах № 20 у пачках                        | ПрАТ «Ліктрави», Україна                    |
| 31.                                                                       | Ромашки<br>квітки     | Квітки по 40 г або по 50 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20                                   | ПАТ «Лубнифарм», Україна                    |
| 32.                                                                       | Ромашки<br>квітки     | Квітки по 50 г у пачці з внутр. пакетом                                                                               | ТОВ «Тернофарм», Україна                    |
| <b>D03A X Різні препарати, що сприяють загоєнню</b>                       |                       |                                                                                                                       |                                             |
| 33.                                                                       | Календули<br>настойка | Настойка по 40 мл, 50 мл, 100 мл у фл.                                                                                | ПП «Кілафф», Україна                        |
| 34.                                                                       | Календула-<br>ВІШФА   | Настойка по 50 мл у фл.                                                                                               | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна   |
| 35.                                                                       | Календули<br>настойка | Настойка для зовн. та внутр. застосування по 40 мл або по 50 мл у фл.                                                 | ПАТ «Лубнифарм», Україна                    |

| 1                                                          | 2                     | 3                                                                                                                                  | 4                                                |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 36.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 50 мл у фл.                                                                                                            | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна        |
| 37.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 50 мл, 100 мл у фл. скляних                                                                                            | ТОВ «МЕДЛЕВ», Україна                            |
| 38.                                                        | Шавлії<br>настойка    | Настойка по 40 мл у фл. № 1 в пачці; по 40 мл у фл.                                                                                | ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна        |
| 39.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 20 мл, 25 мл, 40 мл, 50 мл у фл.                                                                                       | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна      |
| 40.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 40 мл у фл.                                                                                                            | ПАТ «Фітофарм», Україна                          |
| 41.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 40 мл або по 50 мл у фл. скляних або полімерних                                                                        | ТОВ «Тернофарм», Україна                         |
| 42.                                                        | Календули<br>настойка | Настойка по 50 мл або 100 мл у фл.; по 100 мл у банках                                                                             | ПАТ «Біолік», Україна                            |
| D08A X Інші антисептики та дезінфектанти                   |                       |                                                                                                                                    |                                                  |
| 43.                                                        | Хлорофіліпт           | Спрей по 15 мл у контейнері зі скла або пластмаси                                                                                  | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України            |
| 44.                                                        | Елекасол              | Збір по 60 г або по 75 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20 у пачці; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20 у пачці | ПрАТ «Ліктрави», Україна                         |
| D11A X Інші дерматологічні препарати                       |                       |                                                                                                                                    |                                                  |
| 45.                                                        | Рекутан               | Розчин по 100 мл у фл., по 1 фл. в коробці                                                                                         | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України            |
| 46.                                                        | Рекутан®              | Рідина по 100 мл у фл. № 1 у пачці; по 100 мл у банках № 1 у пачці                                                                 | ПАТ «Галичфарм», Україна                         |
| R02A Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла |                       |                                                                                                                                    |                                                  |
| 47.                                                        | Ісла-Мінт             | Пастилки по 100 мг № 30 (10x3) у блістерах                                                                                         | Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ, Німеччина |
| 48.                                                        | Ісла-Моос             | Пастилки по 80 мг № 30 (10x3) у блістерах                                                                                          | Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.КГ, Німеччина |
| 49.                                                        | Лоросан               | Спрей оромукозний, розчин по 30 мл у фл. № 1 з насосом-дозатором з розпилювачем                                                    | ПАТ «Біолік», Україна                            |

| 1   | 2                   | 3                                                                                                                                  | 4                                           |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 50. | Грипоцитрон<br>Фіто | Таблетки по 12,5 мг, по 10 таблеток у блістері, № 2 у пачці; по 20 таблеток у блістері № 1 у пачці                                 | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України       |
| 51. | Грипоцитрон<br>Фіто | Таблетки по 25 мг, по 10 таблеток у блістері № 2 у пачці; по 20 таблеток у блістері № 1 у пачці                                    | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України       |
| 52. | Липовий цвіт        | Чай по 1,5 г у фільтр-пакетах № 25 у пачці або по 40 г у пачці з внутр. пакетом                                                    | ТОВ «Тернофарм», Україна                    |
| 53. | Хлорофіліпт         | Таблетки по 25 мг, № 40 у контейнерах пластмасових; по 10 таблеток у блістері № 2 у пачці; по 20 таблеток у блістері № 1 у пачці   | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України       |
| 54. | Хлорофіліпт         | Таблетки по 12,5 мг, по 10 таблеток у блістері № 2 у пачці; по 20 таблеток у блістері № 1 у пачці                                  | ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», України       |
| 55. | Евкафіліпт          | Настойка по 100 мл у фл. № 1, у банках № 1                                                                                         | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна  |
| 56. | Евкафіліпт          | Спрей по 20 мл або по 50 мл у фл. скляному                                                                                         | ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна  |
| 57. | Нагідок квітки      | Квітки по 25 г, 50 г у пачці з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20                                                      | ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна |
| 58. | Липи квітки         | Квітки по 50 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20                                                            | ПрАТ «Ліктрави», Україна                    |
| 59. | Календули<br>квітки | Квітки по 30 г або по 50 г у пачках з внутр. пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці; по 1,5 г у фільтр-пакеті № 20 у пачці | ПрАТ «Ліктрави», Україна                    |
| 60. | Евкалипт            | Настойка для зовн. та внутр. заст. по 25 мл у фл.-крапел. № 1, по 100 мл у фл.                                                     | ПАТ «Лубнифарм», Україна                    |

| 1                                                                            | 2                                                | 3                                                                                                      | 4                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61.                                                                          | Евкалипта<br>настойка                            | Настойка по 25 мл, 50 мл у<br>фл.; по 1 фл. в пачці                                                    | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна                                                              |
| 62.                                                                          | Липи квітки                                      | Квітки по 40 г у пачках з<br>внутр. пакетом; по 1,5 г у<br>фільтр-пакеті № 20 у пачці                  | ПрАТ Фармацевтична фабрика<br>«Віола», Україна                                                              |
| 63.                                                                          | Календули<br>квітки                              | Квітки по 25 г, по 50 г у<br>пачках з внутр. пакетом; по<br>1,5 г у фільтр-пакетах № 20<br>у пачках    | ПАТ «Лубнифарм», Україна                                                                                    |
| 64.                                                                          | Нагідок квітки                                   | Квітки по 50 г у пачці з<br>внутр. пакетом                                                             | ТОВ «Тернофарм», Україна                                                                                    |
| 65.                                                                          | Екстракт<br>шавлії з<br>вітаміном С<br>Др. Тайсс | Таблетки для смоктання;<br>по 12 таблеток у блістері;<br>по 1 або по 2 блістери в<br>картонній коробці | Др. Тайсс Натурварен ГмбХ,<br>Німеччина                                                                     |
| R05X Інші препарати, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань |                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
| 66.                                                                          | Інгафітол-1                                      | Збір, по 50 г у пачках з<br>внутр. пак.                                                                | ПрАТ «Ліктрави», Україна                                                                                    |
| 67.                                                                          | Інгафітол-2                                      | Збір, по 50 г у пачках з<br>внутр. пак.                                                                | ПрАТ «Ліктрави», Україна                                                                                    |
| 68.                                                                          | Доктор Мом®<br>зі смаком<br>малини               | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                         | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 69.                                                                          | Доктор Мом®<br>зі смаком<br>апельсина            | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                         | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 70.                                                                          | Доктор Мом®<br>зі смаком<br>ананаса              | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                         | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 71.                                                                          | Доктор Мом®<br>зі смаком<br>полуниці             | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                         | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 72.                                                                          | Доктор Мом®<br>зі смаком<br>лимона               | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                         | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |

| 1   | 2                                     | 3                                                                                                          | 4                                                                                                           |
|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73. | Доктор Мом®<br>зі фруктовим<br>смаком | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                             | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 74. | Доктор Мом®<br>зі ягідним<br>смаком   | Льодяники № 1, № 16,<br>№ 20, № 24 у стрипі;<br>№ 100 у банці.                                             | Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз (відділення фірми<br>«Дж. Б. Кемікалз енд<br>Фармасьютікалз Лтд.»), Індія |
| 75. | Лінкас<br>пастилки                    | Пастилки зі смаком меду<br>та лимона; № 16 (8x2) у<br>блістерах                                            | Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед, Пакистан                                                               |
| 76. | Лінкас<br>пастилки                    | Пастилки зі смаком м'яти;<br>№ 16 (8x2) у блістерах                                                        | Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед, Пакистан                                                               |
| 77. | Лінкас<br>пастилки                    | Пастилки зі смаком<br>апельсина; № 16 (8x2) у<br>блістерах                                                 | Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед, Пакистан                                                               |
| 78. | Вокара®                               | Краплі оральні по 20 мл,<br>або по 50 мл, або по 100 мл<br>у фл.-крапел.; по 1 фл. у<br>картонній упаковці | Ріхард Біттнер АГ, Австрія                                                                                  |
| 79. | Тонзипрет®                            | Таблетки для смоктання №<br>50 (25x2) або № 100 (25x4)<br>у блістерах                                      | Біонорика СЕ, Німеччина                                                                                     |
| 80. | Тонзипрет®                            | Краплі оральні по 30 мл, 50<br>мл у фл. № 1                                                                | Біонорика СЕ, Німеччина                                                                                     |
| 81. | Бронхомед<br>бальзам                  | Розчин для перорального<br>застосування по 100 мл в<br>пляшці, по 1 пляшці в<br>коробці                    | Белл Санз & Компані<br>(Драгтістс) Лімітед, Велика<br>Британія                                              |



## Додаток В

Таблиця В.1

**Цінова кон'юнктура рослинних лікарських засобів для місцевого застосування  
у стоматології та ЛОР-практиці за квітень 2021 року**

| №<br>п/п                                                     | Назва препарату, форма<br>випуску, фірма виробник                                                | Мін.<br>ціна,<br>грн | Макс.<br>ціна,<br>грн | Серед.<br>ціна,<br>грн | Розд-<br>рібна<br>ціна,<br>грн | K <sub>liq</sub> | K <sub>a.s</sub> | K <sub>d</sub> |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| 1                                                            | 2                                                                                                | 3                    | 4                     | 5                      | 6                              | 7                | 8                | 9              |
| A01A D Інші засоби для місцевого застосування в стоматології |                                                                                                  |                      |                       |                        |                                |                  |                  |                |
| 1.                                                           | <u>Евкалипта настойка</u><br>По 25 мл у фл.-крап. в пачці<br>ТОВ «Тернофарм»                     | 5,07                 | 6,23                  | 5,65                   | 7,19                           | 0,229            | 0,009            | 0,999          |
| 2.                                                           | <u>Фітосепт</u><br>Р-н для ротової порожнини<br>по 100 мл у фл., у пачках<br>ПАТ «Фітофарм»      | 10,09                | 10,37                 | 10,23                  | 16,64                          | 0,028            | 0,002            | 0,999          |
| 3.                                                           | <u>Евкалипта листя</u><br>По 50 г у пачці з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола» | 20,31                | 24,45                 | 22,38                  | 27,09                          | 0,204            | 0,031            | 0,998          |
| 4.                                                           | <u>Звіробоя трава</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»    | 17,06                | 20,74                 | 18,90                  | 22,52                          | 0,216            | 0,027            | 0,998          |
| 5.                                                           | <u>Звіробоя трава</u><br>По 75 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»  | 20,11                | 24,38                 | 22,25                  | 25,66                          | 0,212            | 0,032            | 0,998          |
| 6.                                                           | <u>Дуба кора</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»         | 17,31                | 21,38                 | 19,35                  | 22,96                          | 0,235            | 0,030            | 0,998          |
| 7.                                                           | <u>Дуба кора</u><br>По 100 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»      | 17,48                | 22,19                 | 19,84                  | 22,97                          | 0,269            | 0,035            | 0,998          |
| 8.                                                           | <u>Дуба кора</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»       | 11,91                | 15,24                 | 13,58                  | 16,54                          | 0,280            | 0,025            | 0,999          |
| 9.                                                           | <u>Шавлії листя</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»      | 20,33                | 23,54                 | 21,94                  | 29,60                          | 0,158            | 0,024            | 0,998          |

| 1   | 2                                                                                             | 3     | 4     | 5     | 6      | 7     | 8     | 9     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 10. | <u>Шавлії листя</u><br>По 40 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола» | 22,81 | 27,07 | 24,94 | 28,55  | 0,187 | 0,031 | 0,998 |
| 11. | <u>Фітодент®</u><br>Настойка по 100 мл у фл. №1<br>ПАТ «Хімфармзавод<br>«Червона зірка»       | 51,46 | 69,36 | 60,41 | 74,72  | 0,348 | 0,132 | 0,994 |
| 12. | <u>Ротокан</u><br>Екстракт рідк. по 55 мл у фл.<br>ПАТ «Лубнифарм»                            | 44,19 | 55,33 | 49,76 | 59,60  | 0,252 | 0,082 | 0,996 |
| 13. | <u>Ротокан</u><br>Екстракт рідк. по 110 мл у фл.<br>ПАТ «Лубнифарм»                           | 82,58 | 95,66 | 89,12 | 106,67 | 0,158 | 0,097 | 0,992 |
| 14. | <u>Евкалипта прутовидного<br/>листя</u><br>По 2,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»     | 20,37 | 25,70 | 23,04 | 30,48  | 0,262 | 0,039 | 0,998 |
| 15. | <u>Евкалипта прутовидного<br/>листя</u><br>По 75 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»   | 19,79 | 24,81 | 22,30 | 23,93  | 0,254 | 0,037 | 0,998 |
| 16. | <u>Звіробію трава</u><br>По 60 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                     | 19,21 | 23,93 | 21,57 | 25,93  | 0,246 | 0,035 | 0,998 |
| 17. | <u>Звіробію трава</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                       | 15,85 | 19,72 | 17,79 | 21,10  | 0,244 | 0,029 | 0,998 |
| 18. | <u>Шавлії листя</u><br>По 1 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                           | 16,37 | 16,37 | 16,37 | 23,70  | 0,000 | 0,000 | 0,998 |
| 19. | <u>Шавлії листя</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                       | 22,39 | 29,01 | 25,70 | 31,20  | 0,296 | 0,049 | 0,998 |
| 20. | <u>Дуба кора</u><br>По 100 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                         | 18,37 | 22,08 | 20,23 | 26,30  | 0,202 | 0,027 | 0,998 |
| 21. | <u>Дуба кора</u><br>По 2,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                            | 17,84 | 21,77 | 19,81 | 22,63  | 0,220 | 0,029 | 0,998 |
| 22. | <u>Дуба кора</u><br>По 100 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                         | 20,27 | 22,56 | 21,42 | 23,91  | 0,113 | 0,017 | 0,998 |
| 23. | <u>Дуба кора</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                          | 11,77 | 13,07 | 12,42 | 12,78  | 0,110 | 0,010 | 0,999 |

## A15 Засоби, що підвищують апетит

| 1                                                                  | 2                                                                                                  | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 37.                                                                | <u>Лепехи кореневища</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»   | 21,29 | 25,52 | 23,41 | 27,45 | 0,199 | 0,031 | 0,998 |
| 38.                                                                | <u>Лепехи кореневища</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола» | 25,52 | 30,85 | 28,19 | 31,98 | 0,209 | 0,039 | 0,998 |
| 39.                                                                | <u>Лепехи кореневища</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                         | 21,17 | 26,38 | 23,78 | 25,58 | 0,246 | 0,038 | 0,998 |
| 40.                                                                | <u>Лепехи кореневища</u><br>По 75 г, у пачці з внутр.<br>пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                   | 26,79 | 34,93 | 30,86 | 33,32 | 0,304 | 0,060 | 0,998 |
| 41.                                                                | <u>Лепехи кореневища</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                       | 25,67 | 28,58 | 27,13 | 32,74 | 0,113 | 0,021 | 0,998 |
| А16А Х Різні речовини, що впливають на травну систему і метаболізм |                                                                                                    |       |       |       |       |       |       |       |
| 42.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                            | 23,85 | 28,67 | 26,26 | 27,97 | 0,202 | 0,036 | 0,998 |
| 43.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 40 г, у пачк. з внутр.<br>пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                      | 25,59 | 32,56 | 29,08 | 35,05 | 0,272 | 0,051 | 0,997 |
| 44.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»      | 22,86 | 29,57 | 26,22 | 31,50 | 0,294 | 0,050 | 0,998 |
| 45.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 40 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»    | 23,97 | 30,00 | 26,99 | 31,75 | 0,252 | 0,045 | 0,998 |
| 46.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»    | 27,08 | 33,10 | 30,09 | 36,25 | 0,222 | 0,044 | 0,997 |
| 47.                                                                | <u>Калган</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                                  | 28,75 | 35,08 | 31,92 | 39,43 | 0,220 | 0,047 | 0,997 |
| 48.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПАТ «Лубнифарм»                            | 22,32 | 24,93 | 23,63 | 25,83 | 0,117 | 0,019 | 0,998 |
| 49.                                                                | <u>Ромашки квітки</u><br>По 40 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                          | 22,36 | 24,93 | 23,65 | 31,78 | 0,115 | 0,019 | 0,998 |

| 1                                            | 2                                                                                     | 3      | 4      | 5      | 6      | 7     | 8     | 9     |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 50.                                          | <u>Ромашки квітки</u><br>По 50 г у пач. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»              | 26,24  | 29,18  | 27,71  | 34,11  | 0,112 | 0,022 | 0,997 |
| D03A X Різні препарати, що сприяють загоєнню |                                                                                       |        |        |        |        |       |       |       |
| 51.                                          | <u>Календула-ВІШФА</u><br>Настойка по 50 мл у фл.<br>ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» | 10,08  | 11,49  | 10,79  | 10,39  | 0,140 | 0,010 | 0,999 |
| 52.                                          | <u>Календули настойка</u><br>По 50 мл у фл.<br>ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»       | 8,65   | 10,63  | 9,64   | 11,11  | 0,229 | 0,015 | 0,999 |
| 53.                                          | <u>Календули настойка</u><br>По 50 мл у фл.<br>ПАТ «Лубнифарм»                        | 8,95   | 11,00  | 9,98   | 12,95  | 0,229 | 0,015 | 0,999 |
| 54.                                          | <u>Шавлії настойка</u><br>По 40 мл у фл.<br>ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»          | 15,78  | 19,34  | 17,56  | 20,29  | 0,226 | 0,026 | 0,999 |
| 55.                                          | <u>Календули настойка</u><br>По 40 мл у фл.<br>ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»     | 8,95   | 10,53  | 9,74   | 11,49  | 0,177 | 0,012 | 0,999 |
| 56.                                          | <u>Календули настойка</u><br>По 40 мл у фл.<br>ПАТ «Фітофарм»                         | 10,52  | 10,69  | 10,61  | 12,06  | 0,016 | 0,001 | 0,999 |
| 57.                                          | <u>Календули настойка</u><br>По 50 мл у фл. скляних<br>ТОВ «Тернофарм»                | 7,58   | 8,76   | 8,17   | 9,50   | 0,156 | 0,009 | 0,999 |
| D08A X Інші антисептики та дезінфектанти     |                                                                                       |        |        |        |        |       |       |       |
| 58.                                          | <u>Хлорофіліпт</u><br>Спрей по 15 мл у контейнері<br>ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС»     | 42,71  | 52,99  | 47,85  | 50,80  | 0,241 | 0,076 | 0,996 |
| 59.                                          | <u>Елекасол</u><br>Збір по 60 г у пачках з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»             | 27,47  | 34,49  | 30,98  | 37,50  | 0,256 | 0,052 | 0,997 |
| 60.                                          | <u>Елекасол</u><br>Збір по 1,5 г у фільтр-пак.<br>№ 20<br>ПрАТ «Ліктрави»             | 25,91  | 32,26  | 29,09  | 34,65  | 0,245 | 0,047 | 0,997 |
| D11A X Інші дерматологічні препарати         |                                                                                       |        |        |        |        |       |       |       |
| 61.                                          | <u>Рекутан®</u><br>Рідина по 100 мл у фл. № 1<br>ПАТ «Галичфарм»                      | 104,43 | 119,60 | 112,02 | 127,34 | 0,145 | 0,112 | 0,991 |

| 1                                                          | 2                                                                                                             | 3      | 4      | 5      | 6      | 7     | 8     | 9     |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 62.                                                        | <u>Рекутан</u><br>Р-н по 100 мл у фл. № 1<br>ТОВ «Дослідний завод<br>«ГНЦЛС»                                  | 80,93  | 91,33  | 86,13  | 93,25  | 0,129 | 0,077 | 0,993 |
| R02A Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла |                                                                                                               |        |        |        |        |       |       |       |
| 63.                                                        | <u>Ісла-Мінт</u><br>Пастилки по 100 мг № 30<br>(10x3) у блістерах<br>Енгельгард Арцнайміттель<br>ГмбХ & Ко.КГ | 108,30 | 137,21 | 122,76 | 147,80 | 0,267 | 0,213 | 0,989 |
| 64.                                                        | <u>Ісла-Моос</u><br>Пастилки по 80 мг № 30<br>(10x3) у блістерах<br>Енгельгард Арцнайміттель<br>ГмбХ & Ко.КГ  | 103,19 | 128,00 | 115,60 | 134,99 | 0,240 | 0,183 | 0,990 |
| 65.                                                        | <u>Лоросан</u><br>Спрей оромукозний, р-н по<br>30 мл у фл. № 1<br>ПАТ «Біолік»                                | 136,45 | 159,43 | 147,94 | 165,25 | 0,168 | 0,170 | 0,988 |
| 66.                                                        | <u>Липовий цвіт</u><br>Чай по 40 г у пакці з внутр.<br>пак.<br>ТОВ «Тернофарм»                                | 36,74  | 36,74  | 36,74  | 40,99  | 0,000 | 0,000 | 0,997 |
| 67.                                                        | <u>Хлорофіліпт</u><br>Табл. по 25 мг № 20 у бліст.<br>ТОВ «Дослідний завод<br>«ГНЦЛС»                         | 22,05  | 24,09  | 23,07  | 26,09  | 0,093 | 0,015 | 0,998 |
| 68.                                                        | <u>Хлорофіліпт</u><br>Табл. по 25 мг № 40<br>ТОВ «Дослідний завод<br>«ГНЦЛС»                                  | 32,29  | 35,67  | 33,98  | 38,30  | 0,105 | 0,025 | 0,997 |
| 69.                                                        | <u>Хлорофіліпт</u><br>Табл. по 12,5 мг № 20 у бліст.<br>ТОВ «Дослідний завод<br>«ГНЦЛС»                       | 17,70  | 19,56  | 18,63  | 20,85  | 0,105 | 0,014 | 0,998 |
| 70.                                                        | <u>Евкафіліпт</u><br>Настойка по 100 мл у фл. № 1<br>ПАТ «Хімфармзавод<br>«Червона зірка»                     | 53,93  | 53,93  | 53,93  | 61,00  | 0,000 | 0,000 | 0,995 |
| 71.                                                        | <u>Нагідок квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                 | 23,74  | 28,32  | 26,03  | 30,63  | 0,193 | 0,034 | 0,998 |
| 72.                                                        | <u>Нагідок квітки</u><br>По 25 г у пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                              | 17,80  | 21,11  | 19,46  | 22,95  | 0,186 | 0,024 | 0,998 |

| 1   | 2                                                                                                                | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 73. | <u>Нагідок квітки</u><br>По 50 г у пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                                 | 26,34 | 32,24 | 29,29 | 35,07 | 0,224 | 0,044 | 0,997 |
| 74. | <u>Липи квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                                             | 37,77 | 46,91 | 42,34 | 48,44 | 0,242 | 0,067 | 0,996 |
| 75. | <u>Липи квітки</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                                           | 43,68 | 55,20 | 49,44 | 59,30 | 0,264 | 0,085 | 0,996 |
| 76. | <u>Календули квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ «Ліктрави»                                        | 23,05 | 28,89 | 25,97 | 29,78 | 0,253 | 0,043 | 0,998 |
| 77. | <u>Календули квітки</u><br>По 50 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ «Ліктрави»                                      | 27,17 | 34,19 | 30,68 | 34,21 | 0,258 | 0,052 | 0,997 |
| 78. | <u>Евкалипта настояка</u><br>По 25 мл у фл.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                             | 5,94  | 7,06  | 6,50  | 8,49  | 0,189 | 0,008 | 0,999 |
| 79. | <u>Липи квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                       | 37,21 | 44,28 | 40,75 | 46,27 | 0,190 | 0,052 | 0,997 |
| 80. | <u>Липи квітки</u><br>По 40 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПрАТ Фармацевтична<br>фабрика «Віола»                     | 40,34 | 47,34 | 43,84 | 49,40 | 0,174 | 0,052 | 0,996 |
| 81. | <u>Евкалипт</u><br>Настойка по 100 мл у фл.<br>ПАТ «Лубнифарм»                                                   | 23,19 | 24,81 | 24,00 | 27,50 | 0,070 | 0,012 | 0,998 |
| 82. | <u>Евкалипт</u><br>Настойка по 25 мл у флак.-<br>крап.<br>ПАТ «Лубнифарм»                                        | 6,19  | 7,61  | 6,90  | 9,70  | 0,229 | 0,010 | 0,999 |
| 83. | <u>Календули квітки</u><br>По 1,5 г у фільтр-пак. № 20<br>ПАТ «Лубнифарм»                                        | 21,90 | 24,93 | 23,42 | 25,65 | 0,138 | 0,022 | 0,998 |
| 84. | <u>Календули квітки</u><br>По 25 г у пачк. з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                                      | 17,09 | 18,97 | 18,03 | 19,00 | 0,110 | 0,014 | 0,999 |
| 85. | <u>Календули квітки</u><br>По 50 г у пачк.з внутр. пак.<br>ПАТ «Лубнифарм»                                       | 25,63 | 26,76 | 26,20 | 28,00 | 0,044 | 0,008 | 0,998 |
| 86. | <u>Екстракт шавлії з вітаміном</u><br><u>С др. Тайсс</u><br>Табл. для смоктання №12<br>Др. Тайсс Натурварен ГмбХ | 36,87 | 43,30 | 40,09 | 46,30 | 0,174 | 0,047 | 0,997 |

| 1                                                                            | 2                                                                                                      | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 87.                                                                          | <u>Екстракт шавлії з вітаміном С др. Тайсс</u><br>Табл. для смоктання №24<br>Др. Тайсс Натурварен ГмбХ | 71,24 | 76,85 | 74,05 | 84,50 | 0,079 | 0,041 | 0,994 |
| R05X Інші препарати, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань |                                                                                                        |       |       |       |       |       |       |       |
| 88.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі фруктовим смаком</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз          | 47,14 | 57,85 | 52,50 | 59,04 | 0,227 | 0,079 | 0,996 |
| 89.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі ягідним смаком</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз            | 48,69 | 57,54 | 53,12 | 58,60 | 0,182 | 0,065 | 0,996 |
| 90.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі смаком ананаса</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз            | 47,83 | 57,85 | 52,84 | 57,94 | 0,209 | 0,074 | 0,996 |
| 91.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі смаком апельсина</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз          | 49,41 | 64,84 | 57,13 | 65,33 | 0,312 | 0,114 | 0,995 |
| 92.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі смаком полуниці</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз           | 48,45 | 55,40 | 51,93 | 59,70 | 0,143 | 0,051 | 0,996 |
| 93.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі смаком лимона</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз             | 48,74 | 57,85 | 53,30 | 61,50 | 0,187 | 0,067 | 0,995 |
| 94.                                                                          | <u>Доктор Мом® зі смаком малини</u><br>Льодяники № 20<br>Юнік Фармасьютікал<br>Лабораторіз             | 50,42 | 64,84 | 57,63 | 65,95 | 0,286 | 0,106 | 0,995 |
| 95.                                                                          | <u>Лінкас пастилки</u><br>зі смаком апельсина № 16<br>Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед              | 36,50 | 41,61 | 39,06 | 43,75 | 0,140 | 0,038 | 0,997 |



Продовж. таблиці В.1

| 1    | 2                                                                                                                        | 3      | 4      | 5      | 6      | 7     | 8     | 9     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 96.  | <u>Лінкас пастилки</u><br>зі смаком меду та лимона<br>№ 16<br>Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед                        | 36,28  | 41,61  | 38,95  | 42,70  | 0,147 | 0,039 | 0,997 |
| 97.  | <u>Лінкас пастилки</u><br>зі смаком м'яти № 16<br>Хербіон Пакистан Прайвет<br>Лімітед                                    | 38,00  | 41,61  | 39,81  | 44,00  | 0,095 | 0,027 | 0,997 |
| 98.  | <u>Вокара®</u><br>Краплі оральні по 20 мл у<br>фл.-крап. № 1<br>Ріхард Біттнер АГ                                        | 143,48 | 178,27 | 160,88 | 174,05 | 0,242 | 0,257 | 0,987 |
| 99.  | <u>Вокара®</u><br>Краплі оральні по 50 мл у<br>фл.-крап. № 1<br>Ріхард Біттнер АГ                                        | 242,39 | 295,31 | 268,85 | 296,36 | 0,218 | 0,391 | 0,978 |
| 100. | <u>Тонзіпрет®</u><br>Табл. для смоктання № 50<br>(25x2) у блістерах<br>Біонорика СЕ                                      | 143,57 | 180,54 | 162,06 | 169,65 | 0,258 | 0,273 | 0,987 |
| 101. | <u>Тонзіпрет®</u><br>Краплі оральні по 50 мл у<br>фл. № 1<br>Біонорика СЕ                                                | 146,12 | 185,72 | 165,92 | 176,00 | 0,271 | 0,292 | 0,987 |
| 102. | <u>Бронхомед бальзам</u><br>Р-н для перорального<br>застосування по 100 мл<br>Белл Санз & Компані<br>(Драггістс) Лімітед | 135,00 | 160,10 | 147,55 | 166,75 | 0,186 | 0,185 | 0,988 |

## Додаток Г

Таблиця Г.1

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних з дослідження порошкових мас для таблетування і таблеток екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної**

| Джерело дисперсії                                            | Число ступ. свободи | Сума квадратів | Середні квадрати | $F_{\text{експ.}}$ | $F_{0,05}$ | Гіпотеза $H_0$    |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|------------------|--------------------|------------|-------------------|
| 1                                                            | 2                   | 3              | 4                | 5                  | 6          | 7                 |
| <b>у<sub>1</sub> – вільна насипна густина порошків</b>       |                     |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                                     | 4                   | 0,228508       | 0,057127         | 1680,206           | 2,75       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                     | 4                   | 0,076508       | 0,019127         | 562,5588           | 2,75       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                     | 4                   | 0,012508       | 0,003127         | 91,97059           | 2,75       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                                     | 4                   | 0,006908       | 0,001727         | 50,79412           | 2,75       | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                                     | 4                   | 0,006888       | 0,001722         | 50,64706           | 2,75       | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                                     | 4                   | 0,004168       | 0,001042         | 30,64706           | 2,75       | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                                      | 25                  | 0,00085        | 0,00034          |                    |            |                   |
| Загальна сума                                                | 49                  | 0,336338       |                  |                    |            |                   |
| <b>у<sub>2</sub> – насипна густина порошків після усадки</b> |                     |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                                     | 4                   | 0,454348       | 0,113587         | 3340,794           | 2,75       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                     | 4                   | 0,130148       | 0,032537         | 956,9706           | 2,75       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                     | 4                   | 0,013508       | 0,003377         | 99,32353           | 2,75       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                                     | 4                   | 0,007588       | 0,001897         | 55,79412           | 2,75       | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                                     | 4                   | 0,013528       | 0,003382         | 99,47059           | 2,75       | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                                     | 4                   | 0,007288       | 0,001822         | 53,58824           | 2,75       | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                                      | 25                  | 0,00085        | 0,000034         |                    |            |                   |
| Загальна сума                                                | 49                  | 0,627258       |                  |                    |            |                   |
| <b>у<sub>3</sub> – текучість порошків</b>                    |                     |                |                  |                    |            |                   |
| Фактор А                                                     | 4                   | 26810,43       | 6702,608         | 1653,90            | 2,75       | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                                     | 4                   | 2748,566       | 687,1415         | 169,55             | 2,75       | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                                     | 4                   | 711,466        | 177,8665         | 43,88              | 2,75       | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                                     | 4                   | 527,218        | 131,8045         | 32,52              | 2,75       | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                                     | 4                   | 2012,126       | 503,0315         | 124,12             | 2,75       | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                                     | 4                   | 1982,282       | 495,5705         | 122,28             | 2,75       | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                                      | 25                  | 101,315        | 4,0526           |                    |            |                   |
| Загальна сума                                                | 49                  | 34893,41       |                  |                    |            |                   |

| 1                                          | 2  | 3        | 4        | 5        | 6    | 7                 |
|--------------------------------------------|----|----------|----------|----------|------|-------------------|
| у <sub>4</sub> – кут природнього укусу     |    |          |          |          |      |                   |
| Фактор А                                   | 4  | 261,08   | 65,27    | 51,80    | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 4  | 91,28    | 22,82    | 18,11    | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 4  | 34,68    | 8,67     | 6,88     | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 4  | 174,68   | 43,67    | 34,65    | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                   | 4  | 95,88    | 23,97    | 19,02    | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                   | 4  | 89,48    | 22,37    | 17,75    | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                    | 25 | 31,5     | 1,26     |          |      |                   |
| Загальна сума                              | 49 | 778,58   |          |          |      |                   |
| у <sub>5</sub> – процес пресування         |    |          |          |          |      |                   |
| Фактор А                                   | 4  | 4,12     | 1,03     | 3,029412 | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 4  | 5,92     | 1,48     | 4,352941 | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 4  | 5,92     | 1,48     | 4,352941 | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 4  | 2,12     | 0,53     | 1,558824 | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                   | 4  | 2,12     | 0,53     | 1,558824 | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                   | 4  | 0,12     | 0,03     | 0,088235 | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                    | 25 | 8,5      | 0,34     |          |      |                   |
| Загальна сума                              | 49 | 28,82    |          |          |      |                   |
| у <sub>6</sub> – зовнішній вигляд таблеток |    |          |          |          |      |                   |
| Фактор А                                   | 4  | 14,92    | 3,73     | 10,97059 | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 4  | 8,12     | 2,03     | 5,970588 | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 4  | 1,32     | 0,33     | 0,970588 | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 4  | 0,52     | 0,13     | 0,382353 | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                   | 4  | 8,52     | 2,13     | 6,264706 | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                   | 4  | 2,12     | 0,53     | 1,558824 | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                    | 25 | 8,5      | 0,34     |          |      |                   |
| Загальна сума                              | 49 | 44,02    |          |          |      |                   |
| у <sub>7</sub> – однорідність маси         |    |          |          |          |      |                   |
| Фактор А                                   | 4  | 8,13696  | 2,03424  | 21,2996  | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                                   | 4  | 2,05846  | 0,514615 | 5,3883   | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                                   | 4  | 26,98246 | 6,745615 | 70,63027 | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                                   | 4  | 5,35814  | 1,339535 | 14,02566 | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                                   | 4  | 31,69676 | 7,92419  | 82,9706  | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                                   | 4  | 9,81322  | 2,453305 | 25,68744 | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                                    | 25 | 2,38765  | 0,095506 |          |      |                   |
| Загальна сума                              | 49 | 86,43365 |          |          |      |                   |

| 1                                     | 2  | 3         | 4          | 5           | 6    | 7                 |
|---------------------------------------|----|-----------|------------|-------------|------|-------------------|
| у <sub>8</sub> – міцність таблеток    |    |           |            |             |      |                   |
| Фактор А                              | 4  | 26915,68  | 6728,92    | 252,3976    | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                              | 4  | 20677,08  | 5169,27    | 193,8961    | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                              | 4  | 5168,68   | 1292,17    | 48,46849    | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                              | 4  | 8105,68   | 2026,42    | 76,00975    | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                              | 4  | 12040,28  | 3010,07    | 112,9059    | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                              | 4  | 10417,08  | 2604,27    | 97,68455    | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                               | 25 | 666,5     | 26,66      |             |      |                   |
| Загальна сума                         | 49 | 83990,98  |            |             |      |                   |
| у <sub>9</sub> – стираність таблеток  |    |           |            |             |      |                   |
| Фактор А                              | 4  | 18,48791  | 4,621977   | 11440,54    | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                              | 4  | 14,27155  | 3,567887   | 8831,403    | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                              | 4  | 13,91597  | 3,478992   | 8611,366    | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                              | 4  | 7,667268  | 1,916817   | 4744,597    | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                              | 4  | 16,38141  | 4,095352   | 10137,01    | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                              | 4  | 13,25617  | 3,314042   | 8203,074    | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                               | 25 | 0,0101    | 0,000404   |             |      |                   |
| Загальна сума                         | 49 | 83,99037  |            |             |      |                   |
| у <sub>10</sub> – розпадання таблеток |    |           |            |             |      |                   |
| Фактор А                              | 4  | 931,2912  | 232,8228   | 203,3387    | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                              | 4  | 1138,717  | 284,6793   | 248,6282    | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                              | 4  | 1985,769  | 496,4423   | 433,5741    | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                              | 4  | 1143,383  | 285,8458   | 249,647     | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                              | 4  | 1235,907  | 308,9768   | 269,8487    | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                              | 4  | 779,3792  | 194,8448   | 170,1701    | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                               | 25 | 28,625    | 1,145      |             |      |                   |
| Загальна сума                         | 49 | 7243,072  |            |             |      |                   |
| D – функція бажаності                 |    |           |            |             |      |                   |
| Фактор А                              | 4  | 0,8443554 | 0,21138885 | 16,78065155 | 2,75 | $\alpha_i \neq 0$ |
| Фактор В                              | 4  | 1,6088326 | 0,40220815 | 31,97381015 | 2,75 | $\beta_j \neq 0$  |
| Фактор С                              | 4  | 1,3964614 | 0,34911535 | 27,75316194 | 2,75 | $\gamma_k \neq 0$ |
| Фактор D                              | 4  | 0,5306218 | 0,13265545 | 10,54553513 | 2,75 | $\delta_l \neq 0$ |
| Фактор Е                              | 4  | 0,4480758 | 0,11201895 | 8,905022537 | 2,75 | $\rho_r \neq 0$   |
| Фактор F                              | 4  | 1,766053  | 0,44151325 | 35,09839578 | 2,75 | $n_k \neq 0$      |
| Залишок                               | 25 | 0,314482  | 0,012579   |             |      |                   |
| Загальна сума                         | 49 | 6,908883  |            |             |      |                   |

## Додаток Д

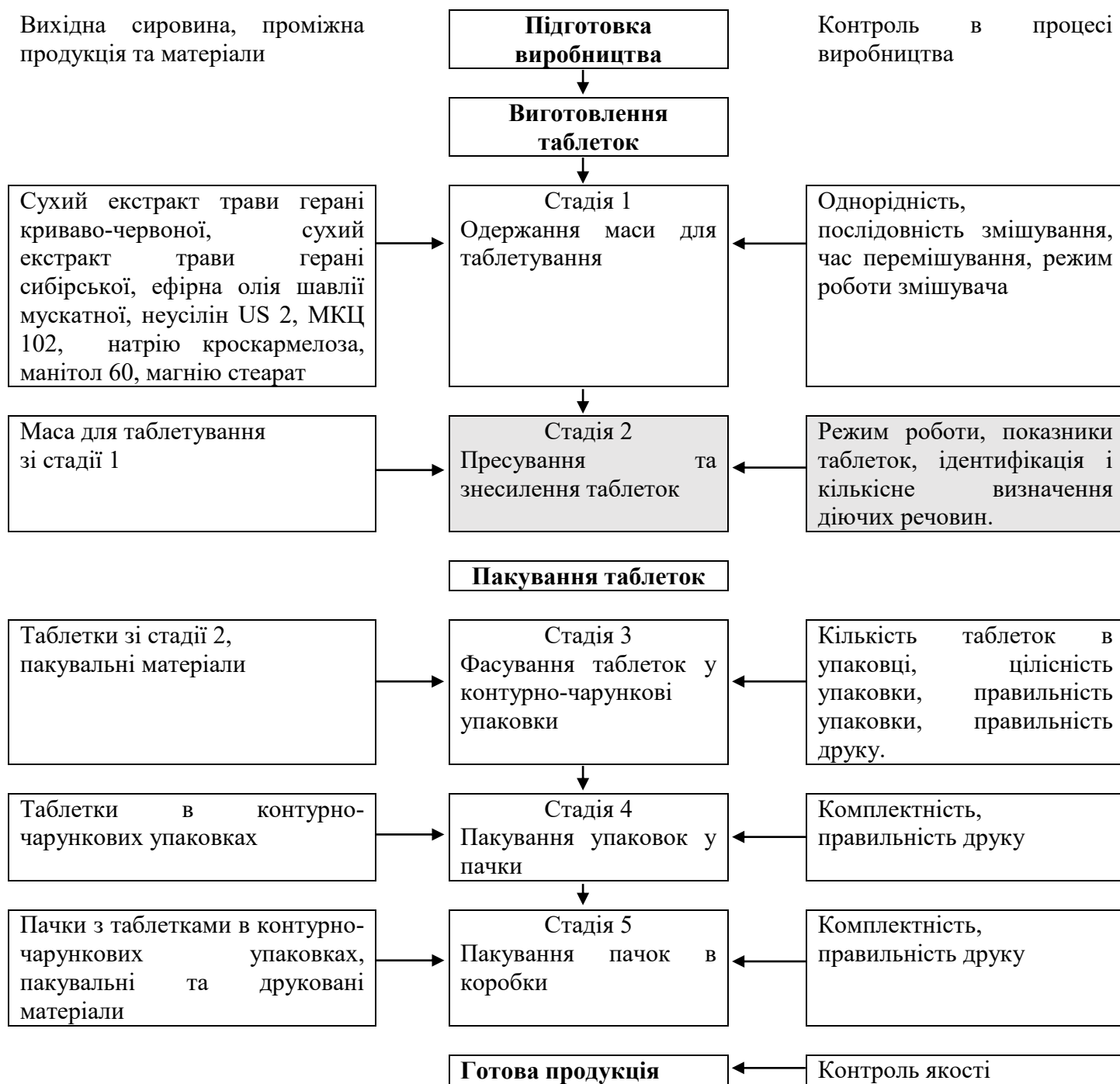


Рис. Д Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної

Продовж. додатку Д

### **Стадії технологічної схеми отримання таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної**

*Стадія 1. Одержання маси для таблетування.* Кожна партія сировини (основної і допоміжної) та пакувальних матеріалів перед використанням у виробництві підлягає контролю на відповідність нормативним документам.

У шнековий змішувач порційно, за допомогою совка, завантажують попередньо відважені сухі екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської, манітол 60. Суміш перемішують 7-12 хв. Потім в у шнековий змішувач по чергово завантажують попередньо відважені речовини: МКЦ 102, натрію кроскармелозу. Після додавання кожного компонента суміш перемішують протягом 7-12 хв. В останню чергу додають неусілін US 2 з ефірною олією, а також магнію стеарат. Отриману суміш із шнекового змішувача вивантажують в збірник та передають на стадію «Пресування і знепилення таблеток».

*Стадія 2. Пресування та знепилення таблеток.* Отриману масу для таблетування із збірника завантажують в бункер таблетного пресу та пресують таблетки масою 0,55 г і діаметром 12 мм. У процесі таблетування, через кожних 15 хв роботи пресу, перевіряють середню масу таблеток. Знепилення таблеток проводять за допомогою обезпилювача. Готові таблетки збирають в збірник, зважують на вагах та передають на стадію «Фасування таблеток».

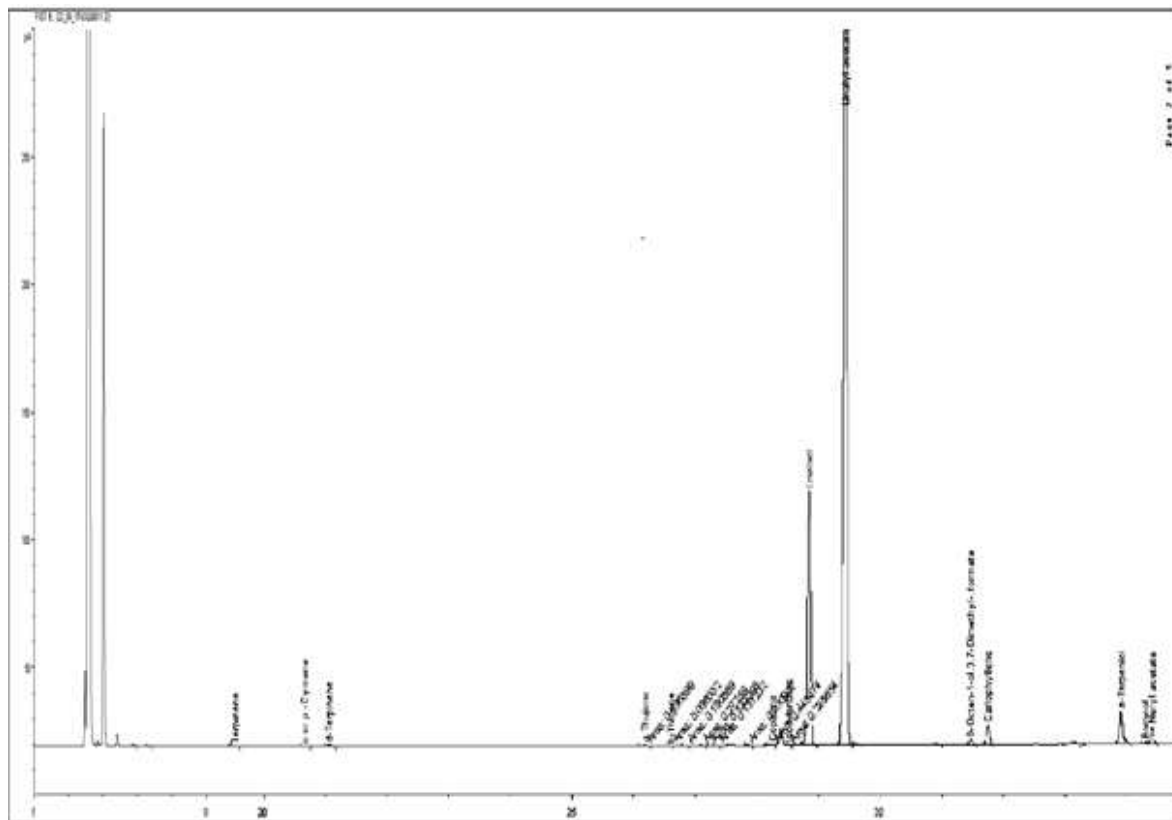
*Стадія 3. Фасування таблеток в контурні упаковки.* Таблетки на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної фасують по 10 штук у контурно-чарункові упаковки з ПВХ плівки та фольги алюмінієвої.

*Стадія 4. Пакування контурних упаковок у пачки.* Контурні упаковки разом з аркушем–вкладишем по 3 штуки вкладають в картонні пачки. На цій стадії здійснюють контроль лікарського засобу на кількість таблеток в упаковці, цілісність упаковки, правильність друку, МБЧ за ДФУ та аналізують за основними показниками.

*Стадія 5. Пакування пачок у коробки.* Пачки складають в картонні коробки та передають таблетки у карантинний склад.

## Додаток Е

**Хроматограма, отримана при ГХ-дослідженні ефірної олії шавлії мускатної у  
таблетках з рослинними екстрактами та ефірною олією**



## Додаток Є

## СПЕЦИФІКАЦІЯ

**на таблетки з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та  
ефірною олією шавлії мускатної**

| Найменування показника                                                            | Допустимі норми                                                                                                                                                                                                       | Методи контролю *            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Опис                                                                              | Таблетки білі з коричневими вкрапленнями і специфічним запахом, з опуклою поверхнею, висотою 3 мм, діаметром 12 мм.                                                                                                   | Фізичний                     |
| Ідентифікація<br><i>Екстракти гераней</i><br><i>Флавоноїди і фенольні кислоти</i> | На хроматограмі випробуваного розчину, мають бути зони, забарвлення та розташування яких відповідає схемі хроматограми, наведеній у методиці                                                                          | ДФУ, 2.2.27, згідно методики |
| <i>Фенольні сполуки після гідролізу</i>                                           | На хроматограмі випробуваного розчину, мають бути зони, забарвлення та розташування яких відповідає схемі хроматограми, наведеній у методиці                                                                          | ДФУ, 2.2.27, згідно методики |
| <i>Ефірна олія шавлії мускатної</i><br><i>Ліналол і ліналілацетат</i>             | На хроматограмі випробуваного розчину повинні виявлятися піки ліналолу і ліналілацетату, які за часами утримування співпадають з піками ліналолу і ліналілацетату на хроматограмі розчину порівняння                  | ДФУ, 2.2.28, згідно методики |
| Середня маса                                                                      | В межах $0,550 \pm 0,028$ г                                                                                                                                                                                           | ДФУ, 2.9.5.                  |
| Однорідність маси                                                                 | Не більше, ніж 2 з 20 визначених окремо, можуть відхилитися від середньої маси таблеток більше, ніж на $\pm 5$ %. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси більше, ніж на $\pm 10$ %. | ДФУ, 2.9.5.                  |
| Розпадання                                                                        | Не більше 15 хв.                                                                                                                                                                                                      | ДФУ, 2.9.1.                  |



## Продовж. додатку Є

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Мікробіологічна чистота               | Критерії прийнятності:<br>- Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше $10^4$ КУО/г;<br>- Загальне число дріжджових і плісневих грибів не більше $10^2$ КУО в 1 г.<br>- Не більше $10^2$ толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г.<br>- Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г.<br>- Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г. | ДФУ, 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8 (категорія В)           |
| Кількісне визначення суми флавоноїдів | Вміст суми флавоноїдів в одній таблетці, в перерахунку на гіперозид має бути від 0,64 мг до 0,86 мг.                                                                                                                                                                                                                                           | Спектрофотометрично (ДФУ, 2.2.25), згідно методики |
| Ліналілацетат                         | Вміст ліналілацетату в одній таблетці від 4,64 мг до 6,03 мг                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Хроматографічно (ДФУ, 2.2.28), згідно методики     |
| Ефірна олія                           | Вміст ефірної олії в одній таблетці від 6,46 мг до 8,74 мг                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Хроматографічно (ДФУ, 2.2.28), згідно методики     |
| Упаковка                              | По 10 таблеток у блістер із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої з друком. 2 блістери разом з інструкцією поміщають у пачку. Пачки поміщають у групову тару.                                                                                                                                                                         |                                                    |
| Маркування                            | Згідно оригінал-макету упаковки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |
| Зберігання                            | В оригінальній упаковці при $25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                    |
| Термін придатності                    | 2 роки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                    |

\*-ДФУ, діюче видання.

Додаток Ж

Таблиця Ж.1

**Показники якості таблеток екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної по 0,033 г у процесі зберігання**

| Випробування                                                  | Допустимі норми                                                                                                                                                                                                 | Результати аналізу |        |        |        |         |         |         |         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
|                                                               |                                                                                                                                                                                                                 | Почат-кові         | 3 міс. | 6 міс. | 9 міс. | 12 міс. | 18 міс. | 24 міс. | 27 міс. |
| 1                                                             | 2                                                                                                                                                                                                               | 3                  | 4      | 5      | 6      | 7       | 8       | 9       | 10      |
| Опис                                                          | Таблетки білі з коричневими краплями і специфічним запахом, з опуклою поверхнею, висотою 3 мм, діаметром 12 мм.                                                                                                 | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |
| Ідентифікація                                                 |                                                                                                                                                                                                                 |                    |        |        |        |         |         |         |         |
| Екстракти гераней<br>Флавоноїди і<br>фенольні кислоти         | На хроматограмі випробуваного розчину, мають бути зони, забарвлення та розташування яких відповідає схемі хроматограми, наведеній у методиці                                                                    | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |
| Фенольні сполуки<br>після гідролізу                           | На хроматограмі випробуваного розчину, мають бути зони, забарвлення та розташування яких відповідає схемі хроматограми, наведеній у методиці                                                                    | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |
| Ефірна олія<br>шавлії мускатної<br>Ліналол і<br>ліналілацетат | На хроматограмі випробуваного розчину повинні виявлятися піки ліналолу і ліналілацетату, які за часами утримування співпадають з піками ліналолу і ліналілацетату на хроматограмі розчину порівняння            | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |
| Середня маса                                                  | 0,550 ± 5%                                                                                                                                                                                                      | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |
| Однорідність<br>маси                                          | Не більше ніж 2 з 20 визначених окремо таблеток можуть відхилитися від середньої маси таблеток більше, ніж на ±5%. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси більш, ніж на ±10%. | Відп.              | Відп.  | Відп.  | Відп.  | Відп.   | Відп.   | Відп.   | Відп.   |

Продовж. таблиці Ж.1

| 1                                                                                            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3             | 4             | 5             | 6             | 7             | 8             | 9             | 10            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Розпадання                                                                                   | Не більше 15 хв у воді                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         |
| Мікробіологічна чистота                                                                      | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше $10^4$ КУО в 1г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше $10^2$ КУО в 1 г. Не більше $10^2$ толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г. | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         | Відп.         |
| Кількісне визначення                                                                         | Вміст суми флавоноїдів в одній таблетці, в перерахунку на гіперозид має бути від 0,64 мг до 0,86 мг.                                                                                                                                                                                                            | 0,72±<br>0,12 | 0,78±<br>0,13 | 0,82±<br>0,11 | 0,76±<br>0,13 | 0,70±<br>0,22 | 0,75±<br>0,11 | 0,76±<br>0,12 | 0,74±<br>0,12 |
|                                                                                              | Вміст ліналілацетату в одній таблетці від 4,64 мг до 6,03 мг                                                                                                                                                                                                                                                    | 5,85±<br>0,12 | 5,14±<br>0,13 | 5,55±<br>0,11 | 4,98±<br>0,15 | 5,23±<br>0,20 | 5,34±<br>0,14 | 5,35±<br>0,21 | 5,38±<br>0,12 |
|                                                                                              | Вміст ефірної олії в одній таблетці від 6,46 мг до 8,74 мг                                                                                                                                                                                                                                                      | 7,62±<br>0,22 | 7,55±<br>0,13 | 7,48±<br>0,13 | 7,89±<br>0,17 | 7,66±<br>0,22 | 8,02±<br>0,18 | 7,46±<br>0,22 | 7,02±<br>0,19 |
| Примітка. Випробування виконані на початку і в кінці довгострокових досліджень стабільності. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |               |               |               |               |               |               |               |

## Додаток 3

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

## Статті

1. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178-183.
2. Лукашів О. І., Вронська Л. В., Бензель І. Л. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С.178-183.
3. Лукашів О. І., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних типів таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С.50-54.
4. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С.105-112.
5. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 135-144.
6. Гордієнко О. І., Вронська Л. В., Мельник О. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2015. №1. С.126-133.

*Продовж. додатку 3*

7. Гордієнко О. І., Бензель І. Л., Грошовий Т. А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С.79-84.
8. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі льодяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1. С. 74-80.
9. Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Vronska L. V., Darzuli N. P., Beley S. Ya., Kozak I. V., Denys A. I., Beley N. M., Barchuk O. Z., Koval V. M., Chubka M. B., Melnyk O. A., Onyshkiv O. I. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine. *Наука и Инновация*. 2018. № 2. С. 87-94.
10. Benzel I. L., Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Benzel L. V., Pokryshko O. V. Obtaining of *Geranium sanguineum* phytoextracts and study of their anti-microbial properties. *International Journal of Green Pharmacy*. Apr-Jun 2018. Vol. 12 № 2. P. 142-147.
11. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 36-42.
12. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 27-34.
13. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 1. С. 35-42.

*Продовж. додатку 3**Патент*

1. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і льною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії: пат. 131363 України: МПК А61К 36/00, А61К 36/537, А61К 47/46, А61Р 31/00. № u201807941; заявл. 16.07.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведені експериментальних досліджень та оформленні патенту).

*Тези доповідей*

1. Лукашів О. І., Рибак Л. М. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських засобів на рослинній основі. Матеріали XVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 23-25 квітня 2012 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2012. С. 271.
2. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Тригубчак О. В. Аналіз асортименту допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 21-23 листопада 2012 р. Харків: НФаУ, 2012. С. 49-50.
3. Лукашів О. І. Маркетингове дослідження ринку лікарських засобів для місцевого застосування в стоматологічній практиці. Матеріали XVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 22-24 квітня. 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 314.
4. Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Аналіз цінової конюктури ринку таблетованих препаратів на рослинній основі для місцевого застосування у стоматології та ЛОР-практиці. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 268-269.

## Продовж. додатку 3

5. Грошовий Т. А., Демчук М. Б., Гурєєва С. М., Лукашів О. І. Аналіз номенклатури допоміжних речовин, що використовуються у технології таблеткових лікарських форм. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. С. 91-93.
6. Грошовий Т. А., Мельник О. А., Вронська Л. В., Демчук М. Б., Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Гордієнко О. І., Барчук О. З. Порівняльна оцінка нових допоміжних речовин при створенні таблетованих лікарських препаратів. *«Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України»*: матеріали науково-практичної конференції присв. 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, Одеса, 6-7 грудня 2013 р. Одеса, 2013. С. 40-44.
7. Грошовий Т. А., Вронская Л. В., Денис А. И., Онышкив О. И., Чубка М. Б., Мельник О. А., Барчук О. З., Коваль В. Н., Гордиенко О. И., Белей С. Я., Ежнед М. А. Создание твердых лекарственных форм на основе растительного и животного сырья. *Состояние и перспективы оптимизации и эффективности в фармакогнозии, технологии, клинике*: сборн. материалов науч.-практ. конф. с межд. участием, посвященной 30-летию кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль, сентябрь 2014 г. Ярославль, 2014. С. 9-18.
8. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Тригубчак О. В., Белей Н. М., Гордієнко О. І., Юр'єва О. О., Коваль В. М. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. *«Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»*: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2016. С. 339.
9. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Перспективи використання герані сибірської у медичній практиці. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VI науково-практичної

*Продовж. додатку 3*

- конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2016. С. 96-97.
10. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Отримання сухого екстракту з трави герані сибірської та вивчення його технологічних властивостей. *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»*: матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, Харків, 14-15 листопада 2017 р. Харків: НФаУ, 2017. С. 62-63.
  11. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Перспективи використання сухого екстракту трави герані сибірської в якості антимікробного засобу. *«Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності»*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Чернівці, 29 січня 2018 р. Чернівці: БДМУ, 2018. С. 117-118.
  12. Гордієнко О. І., Покришко О. В., Грошовий Т. А. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності суміші сухих екстрактів трави *Geranium sibiricum* та *Geranium sanguineum*. *«Advances of science»*: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018. P. 69-72.
  13. Гордієнко О. І. Отримання сухого екстракту з трави герані криваво-червоної та вивчення його технологічних властивостей. Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2018. С. 183-184.
  14. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вивчення кристалографічних властивостей та фракційного складу сухого екстракту трави *Geranium sibiricum*. *«Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку»*: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 77.



*Продовж. додатку 3*

- 15.Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Барчук О. З., Гордієнко О. І., Дарзулі Н. П., Мельник О. А., Козак І. В. Вивчення нових допоміжних речовин при створенні таблеток методом прямого пресування із екстрактів лікарських рослин. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 76-77.
- 16.Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В. Дослідження протизапальної дії фітосубстанції на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 263-264.
- 17.Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку таблетованих фітопрепаратів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *«Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою»*: збірник праць наук.-практ. конф. з міжн. участю, присв. 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома, Львів, 28-29 вересня 2018 р. Львів: «Ліга-Прес», 2018. С. 222.
- 18.Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження фармако-технологічних властивостей допоміжних речовин при створенні таблеток для місцевого застосування у ротовій порожнині. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології»*: матеріали VII науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, випуск 5, Харків, 23 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 111-114.
- 19.Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Аналіз фармацевтичного ринку України фітопрепаратів вітчизняного виробництва. *«Хімія природних сполук»*: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 125-126.

*Продовж. додатку 3*

- 20.Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Вибір оптимальних допоміжних речовин з метою створення таблеток на рослинній основі для місцевого застосування в ротовій порожнині. *«Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку»*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 вересня 2019 р. у 2 т. Т.1. Харків: НФаУ, 2019. С. 255-256.

## Додаток И



## Додаток І

**УЗГОДЖЕНО**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
І. М. Кліш

«15» 04 2021 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор виконавчий  
АТ «Галичфарм»  
Корпорації «Артеріум»  
О. В. Бонюк

«21» 04 2021 р.



**ПРОЕКТ ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ  
на виробництво сухого екстракту герані криваво-червоної трави**

Термін дії регламенту до 21 квітня 2024 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко  
«15» 04 2021 р.

Завідувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,

д. фарм. н., проф. Т. А. Грошовий  
«15» 04 2021 р.

Регламент є власністю

Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»,  
і не може бути повністю або частково відтворений,  
тиражований, розповсюджений без дозволу  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»



## Додаток І.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор виконавчий  
 АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»  
 О. В. Блонський  
 « 21 » 2021 р.



**АКТ АПРОБАЦІЇ**  
**проекту технологічного регламенту на сухий екстракт**  
**герані криваво-червоної трави**

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника технологічної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Шалати В. Я., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Грошового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані криваво-червоної трави в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані криваво-червоної трави, одержаного у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Грошового.

Висновок комісії: технологічний процес і методики міжопераційного контролю, які закладені в проекті технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані криваво-червоної трави відтворюються на дослідних серіях в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник ТЛ ДЦ  
 к. фарм. н.

В. Я. Шалата

Зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професор

Т. А. Грошовий

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко

## Додаток І.2

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор виконавчий

АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

О. В. Блонський

« 21 »

2021 р.



**Заявник, країна:** Тернопільського національного медичного університету імені  
І. Я. Горбачевського, Україна

**Виробник, країна:** АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», Україна

**ПРОЕКТ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ СУХОГО  
ЕКСТРАКТУ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРНОВОЇ ТРАВИ**

**СУХИЙ ЕКСТРАКТ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ ТРАВИ  
DRY EXTRACT OF BLOODY GERANIUM HERBS (GERANIUM  
SANGUINEUM L.)**

## Додаток І.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор виконавчий

АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

В. Блонський

« 21 »

2021 р.

## АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методик контролю якості на сухий екстракт  
герані криваво-червоної трави

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника аналітичної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Смалюх О. Г., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Groшового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту методик контролю якості на сухий екстракт герані криваво-червоної трави в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект методик контролю якості на сухий екстракт герані криваво-червоної трави, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Groшового.

Висновок комісії: методики контролю, які закладені в проекті методик контролю якості на сухий екстракт герані криваво-червоної трави відтворюються на дослідних серіях в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник АЛ ДЦ  
к. фарм. н.

О. Г. Смалюх

Зав. кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,  
д. фарм. н., професор

Т. А. Groшовий

Здобувач кафедри управління та економіки  
фармації з технологією ліків Тернопільського  
національного медичного університету імені І. Я.  
Горбачевського

О. І. Гордієнко



## Додаток І

**УЗГОДЖЕНО**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
І. М. Кліш

« 12 » 2021 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор виконавчий  
АТ «Галичфарм»  
Корпорації «Артеріум»  
О. В. Білоусова

« 14 » 2021 р.



**ПРОЕКТ ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ  
на виробництво сухого екстракту герані сибірської трави**

Термін дії регламенту до 14 квітня 2024 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко  
« 16 » 04 2021 р.

Завідувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,

д. фарм. н., проф. Т. А. Грошовий  
« 16 » 04 2021 р.

Регламент є власністю

Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»,  
і не може бути повністю або частково відтворений,  
тиражований, розповсюджений без дозволу  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»



## Додаток І.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор виконавчий  
 АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»  
 О. В. Блонський  
 « 14 » \_\_\_\_\_ 04 2021 р.

**АКТ АПРОБАЦІЇ**  
**проекту технологічного регламенту на сухий екстракт**  
**герані сибірської трави**

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника технологічної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Шалати В. Я., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Groшового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані сибірської трави в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані сибірської трави, одержаного у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Groшового.

Висновок комісії: технологічний процес і методики міжопераційного контролю, які закладені в проекті технологічного регламенту на виробництво сухого екстракту герані сибірської трави відтворюються на дослідних серіях в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник ТЛ ДЦ  
к. фарм. н.

В. Я. Шалата

Зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професор

Т. А. Groшовий

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко

## Додаток І.2

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Директор виконавчий  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»  
О. В. Блонський  
« 14 » \_\_\_\_\_ 2021 р.



**Заявник, країна:** Тернопільського національного медичного університету імені  
І. Я. Горбачевського, Україна  
**Виробник, країна:** АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», Україна

**ПРОЕКТ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ СУХОГО  
ЕКСТРАКТУ ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТРАВИ**

**СУХИЙ ЕКСТРАКТ ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТРАВИ  
DRY EXTRACT OF SIBERIAN GERANIUM HERBS (GERANIUM  
SIBIRICUM L.)**

## Додаток І.3

«ЗАТВЕРДЖЕНО»  
 Директор виконавчий  
 АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»  
 О. В. Блонський  
 « 14 » 04 2021 р.

**АКТ АПРОБАЦІЇ**  
**проекту методик контролю якості на сухий екстракт**  
**герані сибірської трави**

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника аналітичної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Смалюх О. Г., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Грошового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту методик контролю якості на сухий екстракт герані сибірської трави в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект методик контролю якості на сухий екстракт герані сибірської трави, який одержаний у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Грошового.

Висновок комісії: методики контролю, які закладені в проекті методик контролю якості на сухий екстракт герані сибірської трави відтворюються на дослідних серіях в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник АЛ ДЦ  
 к. фарм. н.

О. Г. Смалюх

Зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професор

Т. А. Грошовий

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко



## Додаток Й

**УЗГОДЖЕНО**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
І. М. Кліш

«14» 04 2021 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор виконавчий  
АТ «Галичфарм»  
Корпорації «Артеріум»  
О. В. Білоус

«0» 04 2021 р.

**ПРОЕКТ ТЕХНОЛОГІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ**

**на виробництво таблеток екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту  
герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної**

Термін дії регламенту до 6 травня 2024 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко  
«19» 04 2021 р.

Завідувач кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,

д. фарм. н., проф. Т. А. Грошовий  
«19» 04 2021 р.

Регламент є власністю

Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»,  
і не може бути повністю або частково відтворений,  
тиражований, розповсюджений без дозволу  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського та  
АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

## Додаток Й.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор/заступник

АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

О. В. Блонський

« 6 »

УКРАЇНА

2021 р.

## АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту технологічного регламенту на таблетки екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника технологічної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Шалати В. Я., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Groшового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту технологічного регламенту на виробництво таблеток з екстрактом герані криваво-червоної трави, екстрактом герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект технологічного регламенту на виробництво таблеток з екстрактом герані криваво-червоної трави, екстрактом герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної, склад і технологія якого одержані у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Groшового.

Висновок комісії: технологічний процес і методики міжопераційного контролю, які закладені в проекті технологічного регламенту на виробництво таблеток з екстрактом герані криваво-червоної трави, екстрактом герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної, відтворюються на дослідних серіях в умовах дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник ТЛ ДЦ, к. фарм. н.

В. Я. Шалата

Зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професор

Т. А. Groшовий

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

О. І. Гордієнко

## Додаток Й.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор виконавчого

АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

О. В. Блонський

« 6 »

2021 р.



**Заявник, країна:** Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Україна

**Виробник, країна:** АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», Україна

**ПРОЕКТ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ  
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**ТАБЛЕТКИ ЕКСТРАКТУ ГЕРАНІ КРИВАВО-ЧЕРВОНОЇ ТРАВИ,  
ЕКСТРАКТУ ГЕРАНІ СИБІРСЬКОЇ ТРАВИ ТА ЕФІРНОЇ ОЛІЇ  
ШАВЛІЇ МУСКАТНОЇ**

**TABLETS BASED ON THE EXTRACT OF BLOODY GERANIUM  
HERBS (GERANIUM SANGUINEUM L.), EXTRACT OF SIBERIAN  
GERANIUM HERBS (GERANIUM SIBIRICUM L.) AND ESSENTIAL  
OIL OF CLARY SAGE (SALVIA SCLAREA L.)**



## Додаток Й.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор виконавчий

АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум»

О. В. Блонський

« 6 »

2021 р.



## АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методик контролю якості на таблетки екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної

Комісія у складі: керівника дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» Процик Л. В., начальника аналітичної лабораторії дослідного центру, к. фарм. н. Смалюх О. Г., зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професора Т. А. Грошового, здобувача тієї ж кафедри О. І. Гордієнко, провела апробацію проекту методик контролю якості на таблетки екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Проект методик контролю якості на таблетки екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної, склад і технологія якого одержані у результаті науково-дослідної роботи, розроблений здобувачем кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко під керівництвом д. фарм. н., професора Т. А. Грошового.

Висновок комісії: методики контролю, які закладені в проекті методик контролю якості на таблетки екстракту герані криваво-червоної трави, екстракту герані сибірської трави та ефірної олії шавлії мускатної, відтворюються на дослідних серіях в умовах аналітичної лабораторії дослідного центру АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Керівник ДЦ

Л. В. Процик

Начальник АЛ ДЦ  
к. фарм. н.

О. Г. Смалюх

Зав. кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д. фарм. н., професор

Т. А. Грошовий

Здобувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського О. І. Гордієнко

## Додаток К

  
**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Перший проректор  
 з науково-педагогічної роботи  
 Львівського національного медичного  
 університету імені Данила Галицького  
 чл. кор. АМН України М. Р. Гжегоцький  
 «11» 05 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація комбінованих таблеток, які містять екстракт герані сибірської та ефірні олії

**2. Установа, її адреса, виконавці:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; сполучач О.І.Гордієнко (О.І.Лукашів), д.фарм.н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Гордієнко О.І., Грошовий Т.А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 36-42.

3.2 Гуреєва С.М., Грошовий Т.А., Лукашів О. І. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. №4 (24). С.178–183.

3.3 Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial properties / I.L. Benzal, O.I. Hordiienko, T.A. Hroshovi et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2018. Vol. 12, № 2. P. 142-147.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні тем з промислової технології лікарських засобів: «Виробництво таблеток», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** з 15.09.2020 р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

*Відповідальні за впровадження:*

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького



К.Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
ЛНМУ імені Данила Галицького, д.фарм.н., доц.



С.Б. Білоус



## Додаток Л

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій  
НМУ імені О.О. Богомольця,  
професор Земсков С.В.

« 09 »

2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація комбінованих таблеток, які містять екстракт герані сибірської та ефірні олії

**2. Установа, її адреса, виконавці:**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; споживач О.І.Гордієнко (Лукаш), д.фарм.н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Вронська Л.В., Демчук М.Б., Гордієнко О.І., Грошовий Т.А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. Фармацевтичний часопис. 2014. № 4. С. 135-144.

3.2 Лукашів О.І., Демчук М.Б., Гурєєва С.М., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. 2013. № 3. С. 50-54.

3.3 Benzel I.L., Hordiienko O.I., Hroshovi T.A., Benzel L.V., Pokryshko O.V. Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial properties. International Journal of Green Pharmacy. Apr-Jun 2018. Vol. 12 № 2. P. 142-147.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків за темою: «Виробництво таблеток методами прямого пресування і вологої грануляції», «Екстракційні препарати» згідно протоколу № 5 засідання кафедри від 1 березня 2021 року.

**5. Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

**6.Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків.

Завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків,  
д.фарм.н., професор

Ж.М. Полова

Відповідальний за навчально-методичну роботу  
кафедри, к.фарм.н.

Т.С. Негода

Відповідальний за впровадження, к.фарм.н.

Н.О. Козіко

## Додаток М

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Ректор Вінницького національного  
медичного університету  
імені М.І. Пирогова  
академік НАМН України  
проф. В. М. Мороз



Березня 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація комбінованих таблеток, які містять екстракт герані сибірської та ефірні олії.

**2. Установа, її адреса, виконавці:**  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; спонукач О.І.Гордієнко, д.фарм.н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Гордієнко О.І., Бензель І.Л., Грошовий Т.А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. Фармацевтичний часопис. 2016. № 4. С.79-84.

3.2 Гордієнко О.І., Бензель І.Л., Грошовий Т.А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. Фармацевтичний часопис. 2016. № 4. С.79-84.

3.3 Hordiienko O.I., Hroshovy T.A., Vronska L.V., Darzuli N.P., Beley S.Ya., Kozak I.V., Denys A.I., Beley N.M., Barchuk O.Z., Koval V.M., Chubka M.B., Melnyk O.A., Onyshkiv O.I. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine. Наука и Инновация. 2018. № 2. С. 87-94.

**4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова при вивченні тем: «Виробництво таблеток методами прямого пресування і вологої грануляції», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** вересень 2020 р. – лютий 2021 р.  
Протокол засідання кафедри фармації № 11 від 11.03.2021 р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри фармації  
Вінницького національного  
медичного університету імені М.І. Пирогова,  
д. фарм. н., проф.

О.В. Кривов'яз



## Додаток Н

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного медичного університету,  
д.м.н., професор. Візір В.А.



20 24 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація комбінованих таблеток, які містять екстракт герані сибірської та ефірні олії.

**2. Установа, її адреса, виконавці:**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; спопукач О.І.Гордієнко (О.І.Лукаш), д.фарм.н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Гордієнко О.І., Бензель І.Л., Грошовий Т.А. Огляд наукових досліджень з метою одержання нових фітопрепаратів на основі герані сибірської. Фармацевтичний часопис. 2016. № 4. С.79-84.

3.2 Лукашів О.І., Демчук М.Б., Гурєєва С.М., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. 2013. № 3. С. 50–54.

3.3 Hordiienko O.I., Hroshovyi T.A., Vronska L.V., Darzuli N.P., Beley S.Ya., Kozak I.V., Denys A.I., Beley N.M., Barchuk O.Z., Koval V.M., Chubka M.B., Melnyk O.A., Onyshkiv O.I. Analysis of herbal medicinal products manufacturing by chemicopharmaceutical enterprises of Ukraine. Наука и Инновация. 2018. № 2. С. 87-94.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету при вивченні тем з промислової технології ліків: «Виробництво таблеток методами прямого пресування і вологої грануляції», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** березень 2021 р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри технології ліків  
Запорізького державного  
медичного університету,  
д.фарм.н., професор

В.В. Гладішев

## Додаток О



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Національного  
фармацевтичного університету  
проф. Інна ВЛАДИМИРОВА  
« 06 » квітня 2020 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація комбінованих таблеток, які містять екстракт герані сибірської та ефірні олії

**2. Установа, її адреса, виконавці:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; здобувач О.І. Гордієнко (О.І. Лукаш), д. фарм. н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3. С. 27-34.

3.2 Лукашів О. І., Вронська Л. В., Бензель І. Л. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Фармацевтичний часопис. 2013. № 1. С.178-183.

3.3 Benzel I. L., Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Benzel L. V., Pokryshko O. V. Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial properties. International Journal of Green Pharmacy. Apr-Jun 2018. Vol. 12, № 2. P. 142-147.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету при вивченні тем з дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів» – «Виробництво таблетованих препаратів», «Екстракційні препарати».

**5. Термін впровадження:** \_\_\_\_\_ 2020 р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри заводської технології ліків,  
Національного фармацевтичного університету  
д. фарм. н., проф.

Олена РУБАН

## Додаток П

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університетуімені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
Д. біол. н., І.М. Кліщ

2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і стандартизація таблеток на рослинній основі для місцевого застосування у ротовій порожнині.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 36.; пошукач О.І. Гордієнко (О.І. Лукашів), д.фарм.н., проф. Т.А. Грошовий.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Гордієнко О.І., Грошовий Т.А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3. С. 27-34.

3.2 Лукашів О.І., Вронська Л.В., Бензель І.Л. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Фармацевтичний часопис. 2013. № 1. С.178-183.

3.3 Benzell I.L., Hordiienko O.I., Hroshovyi T.A., Benzell L.V., Pokryshko O.V. Obtaining of Geranium sanguineum phytoextracts and study of their anti-microbial properties. International Journal of Green Pharmacy. Apr-Jun 2018. Vol. 12 № 2. P. 142-147.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації ННІ післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України при вивченні теми з фармацевтичної технології: «Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти твердих лікарських форм (таблетки, гранули, капсули)».

**5. Термін впровадження:** *квітень* 2021 р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри фармації ННІ  
післядипломної освіти,  
д. біол. н., проф.

Л.С. Фіра