

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

**ГОРДІЄНКО ОЛЬГА ІВАНІВНА**

УДК 615.04.2:615.453.6:615.322

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ**,  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри  
управління та економіки фармації з технологією ліків.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**КАЛИНЮК ТИМОФІЙ ГРИГОРОВИЧ**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, професор кафедри  
технології ліків і біофармації;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІВНА**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри заводської технології ліків.

Захист відбудеться «30» вересня 2021 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «27» серпня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

І. В. Драпак

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Ураження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) посідають особливе місце серед стоматологічних хвороб, 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. При лікуванні даних захворювань, часто використовують препарати місцевої дії, які чинять безпосередній вплив на збудника і усувають зміни, викликані перебігом запального процесу. На всіх етапах лікування захворювань СОПР використовують антисептичні засоби різних груп, з яких 59 % – це препарати синтетичного походження. Тому пошук альтернативних лікарських засобів (ЛЗ), особливо на рослинній основі, є як ніколи актуальним.

При аналізі літературних джерел отримано обґрунтовані дані щодо лікарської рослинної сировини (ЛРС) герані криваво-червоної та герані сибірської як джерела комплексу біологічно активних речовин (БАР). Різними авторами проведено фітохімічні дослідження трави герані криваво-червоної [В. Н. Бубенчикова і співавт., 2011; Л. М. Рибак і співавт., 2010-2011] та герані сибірської [Р. А. Бубенчиков і співавт., 2012-2014; М. В. Ісюк і співавт., 2012; Т. А. Позднякова і співавт., 2014; Л. М. Рибак і співавт., 2013]. Встановлено, що трава герані криваво-червоної і герані сибірської має антимікробну [М. В. Ісюк і співавт., 2012; С. G. Kang et al., 2011; N. Radulović et al., 2011; I. Hammami et al., 2011; I. L. Benzel et al., 2018], протизапальну [D. Penkov et al., 2014; J. U. Shim et al., 2009], антиоксидантну [М. Ю. Хаврона і співавт., 2016; N. Wu et al., 2010; J. Zhexiong et al., 2011] та стимулювальну дію на гуморальну ланку імунітету [Л. М. Рибак і співавт., 2011]. Для герані криваво-червоної характерна ще противірусна активність [R. Pushpa et al., 2013; J. Serkedjjeva et al., 2010]. Крім того, румунськими вченими розроблено ЛЗ у формі таблеток для застосування у ротовій порожнині, який містить екстракти різних видів герані, серед яких є герань криваво-червона [С.-Ş. Fodorea et al., 2005].

Наукові дослідження підтверджують ефективність та перспективність застосування ефірної олії шавлії мускатної в якості антимікробного, протигрибкового і цитотоксичного засобу [Л. А. Котюк і співавт., 2013; Н. Cui et al., 2015; Y. Hristova et al., 2013; S. Cannaset et al., 2016; S. Küçük et al., 2019].

Таким чином, створення таблетованого ЛЗ на основі екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці є актуальним для вітчизняної фармацевтичної науки та практики і дозволить розширити асортимент препаратів на фармацевтичному ринку України.

**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

фармакоеконімічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер державної реєстрації 01115U001530).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було наукове обґрунтування складу, 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 у формі таблеток;
- 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 допоміжних речовин (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;
- 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 (МКЯ) отриманого ЛЗ;
- вивчити і обґрунтувати умови зберігання та термін придатності досліджуваних таблеток;
- провести мікробіологічні і токсикологічні дослідження розроблених таблеток;
- апробувати у промислових умовах проекти технологічного регламенту (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.

**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 укусу, вільна насипна густина, насипна густина після усадки, спресованість, втрата в масі при висушуванні);
- методи оцінки показників якості мас для таблетування (текучість, кут природного укусу, вільна насипна густина, насипна густина після усадки) і таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стиранисть, розпадання, стійкість до роздавлювання);
- математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (дисперсійний та регресійний аналізи, метод випадкового балансу);
- фізико-хімічні методи ідентифікації та кількісного визначення БАР (тонкошарова хроматографія (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 у 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 математичного планування експерименту 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. 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 та 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.

Розроблено проекти МКЯ та ТР на таблетки з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, які було апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум» (акти апробації від 06.05.2021 р.).

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 лікарської форми (ЛФ) з рослинної сировини для місцевого лікування захворювань СОПР. 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 темою 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 та 50 рисунками. Список використаної літератури містить 190 джерел, з них 87 кирилицею і 103 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету, основні завдання дослідження, визначено об'єкти, предмет та методи дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, відображено особистий внесок здобувача, представлено структуру роботи.

**Розділ 1. Перспективи створення твердих лікарських форм з рослинної сировини для місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і горла (огляд літератури).** У першому розділі систематизовано та

проаналізовано дані літературних джерел щодо особливостей лікування захворювань СОПР і горла. Наведено асортимент сучасних ЛЗ, у тому числі на рослинній основі, що використовуються у терапії даних хвороб. Встановлено, що на усіх етапах лікування необхідно використовувати препарати з протизапальною та антисептичною дією.

Узагальнено дані наукової літератури щодо об'єктів дослідження, а саме трави герані сибірської, трави герані криваво-червоної, ефірної олії шавлії мускатної. Розглянуто сучасний стан виробництва і дослідження лікарських препаратів у формі таблеток та обґрунтовано доцільність створення твердої ЛФ на рослинній основі із антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною і противірусною дією.

**Розділ 2. Обґрунтування загальної методології, об'єктів та методів дослідження.** У другому розділі на основі критичного аналізу джерел наукової літератури визначено об'єкти та методологію проведення досліджень. Об'єктами дослідження стали трава герані криваво-червоної та герані сибірської, заготовлені у природних місцях зростання рослин на території України, сухі екстракти на їх основі, а також ефірна олія шавлії мускатної фірми «Ароматика». У цьому розділі також описано фізико-хімічні, фітохімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні, фармакологічні та статистичні методи дослідження, що використовувалися в роботі.

**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.** У третьому розділі представлені результати маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Встановлено, що асортимент рослинних препаратів є досить одноманітним і представлений переважно ЛРС (53 %) та настоянками (27 %) вітчизняного виробництва. Решта ЛФ лише частково можуть задовільнити потреби споживачів. Якщо брати до уваги тільки тверді ЛФ, то вони на фармацевтичному ринку представлені 18 позиціями, з яких 6 – у формі таблеток. Аналіз цінової кон'юнктури показав, що серед таблетованих ЛФ тільки ЛЗ «Хлорофіліпт» і «Грипоцитрон фіто» українського виробництва є доступними для споживачів. Це підтверджує актуальність розробки складу і технології нового комбінованого фітопрепарату у формі таблеток.

Проведено фармако-технологічні дослідження подрібненої трави герані криваво-червоної та герані сибірської, що дало змогу підібрати технологічні параметри для проведення процесу екстрагування ЛРС. Обрано оптимальні умови екстрагування трави герані криваво-червоної, при яких вилучається максимальна кількість БАР із ЛРС, а саме: екстрагент – етанол 50 %; ступінь подрібнення сировини – 0,5-1,0 мм; час екстракції – 30 хв; співвідношення сировина/екстрагент – 1:30; кратність екстракції – 2. Оптимальні умови екстрагування трави герані сибірської були вивчені раніше [М. В. Ісюк і співавт., 2012]. Для одержання екстрактів використовували метод багатократної екстракції з перемішуванням сировини. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували та висушували у роторному випарнику.

Вихід фітосубстанції сухого екстракту з трави герані криваво-червоної становив 34,50 %; він містив суму поліфенолів у перерахунку на пірогалол у кількості



( $39,77 \pm 1,89$ ) %, суму флавоноїдів у перерахунку на рутин – ( $6,32 \pm 0,21$ ) %, суму гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – ( $7,02 \pm 0,40$ ) %. На основі експериментально одержаних результатів розроблено технологічні схеми отримання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської.

Досліджено розміри і форму частинок, фракційний склад, текучість, кут природного укусу, насипну густину та густину після усадки, спресованість, силу виштовхування і втрату в масі при висушуванні сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської. Отримані результати свідчать про можливість отримання таблеток на основі даних сухих екстрактів методом прямого пресування.

Розроблено фармацевтичну композицію на основі сухих екстрактів трави герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної у співвідношенні цих компонентів – 1:3:1,2; доведено її антимікробну, протигрибкову і протизапальну активність. Для забезпечення антимікробної та протигрибкової активності цієї композиції щодо усіх досліджуваних штамів мікроорганізмів необхідно гарантувати мінімальну бактерицидну концентрацію у кількості 3,3 мг/мл. За класифікацією К. К. Сидорова досліджувана фармацевтична композиція відноситься до V класу небезпеки – практично нетоксичні речовини.

**Розділ 4. Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток для місцевого застосування в ротовій порожнині.** У четвертому розділі наведено результати розробки оптимального складу і технології таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, використовуючи метод математичного планування експерименту. За допомогою  $5 \times 5$  гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку вивчено вплив 30 ДР, які розділені на 6 груп (факторів) по 5 речовин (рівнів) у кожній: А – сорбенти ( $a_1$  – аеросил 200,  $a_2$  – аеросил 380,  $a_3$  – неусілін UFL 2,  $a_4$  – неусілін US 2,  $a_5$  – магній карбонат основний); В – наповнювачі ( $b_1$  – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102,  $b_2$  – МКЦ 200,  $b_3$  – просолв SMCC 90,  $b_4$  – просолв EASYtab SP,  $b_5$  – МКЦ бурст); С – розпушувачі ( $c_1$  – крохмаль кукурудзяний,  $c_2$  – натрій кроскармелоза,  $c_3$  – натрій карбоксиметилкрохмаль,  $c_4$  – натрій крохмальгліколят,  $c_5$  – крохмаль прежелатинізований); D – цукри ( $d_1$  – манітол 60,  $d_2$  – парлітол 500 DC,  $d_3$  – лудіпрес,  $d_4$  – мікроцелак 100,  $d_5$  – парлітол 100 SD); Е – ковзні речовини ( $e_1$  – кальцій гідрофосфат безводний,  $e_2$  – компактрол (кальцій сульфат дигідрат),  $e_3$  – емкомпрес (кальцій гідрофосфат дигідрат),  $e_4$  – МагГран (магній оксид гранульований),  $e_5$  – Ді-Пак); F – змашувальні речовини ( $f_1$  – магній стеарат,  $f_2$  – кальцій стеарат,  $f_3$  – кислота стеаринова,  $f_4$  – натрій стеарилфумарат,  $f_5$  – 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 Е) по 0,0435 г, змашувальних речовин (фактор F) – 0,0025 г. Середня маса таблеток становила 0,25 г.

Враховуючи властивості діючих і допоміжних речовин, проводилось їхнє змішування до отримання мас для таблетування, в яких досліджено насипну густину, густину після усадки, кут природного укусу і текучість. Результати досліджень

порошкових мас вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

У запресованих таблетках досліджено основні фармако-технологічні показники (процес пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть, час розпадання). Отримані результати дослідження підлягали дисперсійному аналізу. У тих випадках, коли експериментальне значення критерію Фішера було більшим табличного, робили висновки про значущість вивченого фактора. За кожним параметром, використовуючи критерій Дункана, будували ранжовані ряди переваг.

Під час пресування 25 серій таблеток проходило рівномірне заповнення матриці. Адгезії до прес-інструменту не відзначалося у всіх серіях. Ранжований ряд переваг, який показує вплив якісних факторів на процес пресування таблеток мав наступний вигляд: В (С) > А > D (Е) > F. Значущими були тільки фактори В, С і А.

Зовнішній вигляд таблеток оцінювали у 5-бальній шкалі. Серед досліджуваних якісних факторів значущими були тільки три, а саме: А, Е, В. Найвищий бал отримали таблетки із неусіліном UFL 2, аеросилом 380, просолвом SMCC 90, МКЦ 102, компактролом і Ді-Пак.

Запресовані таблетки досліджувались на однорідність маси. Ранжований ряд ДР виглядає наступним чином: Е > С > F > А > D > В. У даному випадку всі фактори є значущими. Серед усіх ДР однорідність маси в межах  $\pm 5\%$  мали порошкові маси із неусіліном US 2, магній карбонат основним, МКЦ 102, крохмалем кукурудзяним і прежелатинізованим, манітолом 60, емкомпресом, компактролом, і натрій стеарилфумаратом.

У дослідженні стійкості таблеток до роздавлювання усі групи ДР по значимості розмістились наступним чином: А > В > Е > F > D > С. Усі фактори – значущі. Найбільше на даний фармако-технологічний показник впливають сорбенти (рис. 1) та наповнювачі.

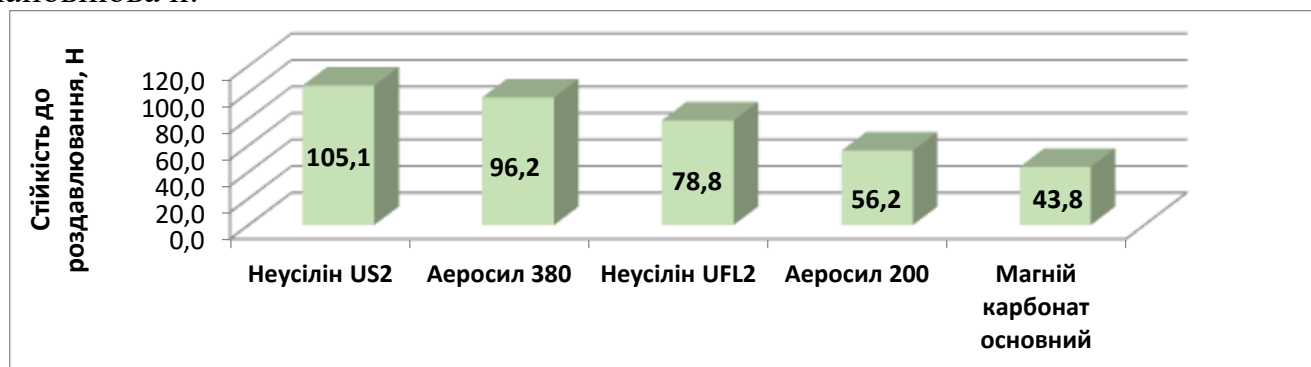


Рис. 1 Вплив сорбентів на стійкість таблеток до роздавлювання

Згідно рис. 1, високу стійкість до роздавлювання показали таблетки із вмістом неусіліну US2 та аеросилу 380. Найменші показники були отримані при дослідженні таблеток із аеросилом 200 та магній карбонат основним. Серед наповнювачів високу стійкість до роздавлювання показали таблетки із МКЦ 200 (96,1 Н), просолвом EASYtab SP (853 Н), просолвом SMCC 90 (84,4 Н) та МКЦ 102 (77,1 Н). Найменш міцними виявились таблетки із вмістом МКЦ бурст (37,2 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, а порошкові маси для таблетування із стираністю до 1 % мали наступні ДР: неусілін UFL 2 (0,63 %), неусілін US 2 (0,82 %), емкомпрес (0,59 %), компактрол (0,84 %), Ді-Пак (0,85 %).

Вплив ДР на розпадання таблеток можна продемонструвати наступним рядом переваг:  $C > E > D > B > A > F$ . Усі фактори є значущими, проте найбільший вплив мають розпушувачі. Найшвидше розпадались таблетки із натрій кроскармелозою (0,90 хв). Приблизно однаковий результат показали таблетки із натрій крохмальгліколятом (2,69 хв), натрій карбоксиметилкрохмалем (3,61 хв) та крохмалем прежелатинізованим (4,71 хв).

Потрібно зазначити, що таблетки із часом розпадання більше 15 хв містили у своєму складі із розпушувачів крохмаль кукурудзяний (18,42 хв), із цукрів – мікроцелак 100 (15,40 хв). Решта серій таблеток розпадалися до 15 хв.

Проведені дослідження дозволили за кожним відгуком отримати ряди переваг, проте в більшості випадків в якості «лідерів» були різні ДР. У зв'язку з цим, було вирішено для вибору кращих ДР використати узагальнений показник якості – функцію бажаності. За допомогою шкали первинні результати за деякими вивченими відгуками ( $y_5$ - $y_{10}$ ) переводили в безрозмірні значення, дисперсійний аналіз яких дозволив вибрати кращі ДР, а саме: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелозу, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магній стеарат.

Для визначення кількості та доцільності вмісту усіх попередньо відібраних ДР використовувався метод випадкового балансу, у якому вивчалися 10 кількісних факторів на трьох рівнях (табл. 1).

Таблиця 1

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

Фактори	Рівень фактора		
	Нижній (-)	Основний (0)	Верхній (+)
$x_1$ – середня маса таблеток, г	0,35	0,45	0,55
$x_2$ – кількість неусіліну UFL 2, %	4	6	8
$x_3$ – кількість неусіліну US 2, %	4	6	8
$x_4$ – кількість МКЦ 102, %	8	10,5	13
$x_5$ – кількість натрій кроскармелози, %	4	6	8
$x_6$ – кількість крохмалю прежелатинізованого, %	4	6	8
$x_7$ – кількість манітолу 60, %	6	8	10
$x_8$ – кількість лудіпресу, %	6	8	10
$x_9$ – кількість емкомпресу, %	8	11	14
$x_{10}$ – 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 дану кількість потрібно скоротити, так як це не є вигідним економічно і технологічно. За допомогою МКЦ 200 доводили масу таблеток до певної маси згідно плану експерименту.

Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани.

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 ( $x_9$ ).

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.

Найбільший вплив на кут природного укосу 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.

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 ( $x_9$ ).

Однорідність маси усіх серій таблеток коливається в межах до 5 %. 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. Такий же вплив, проте менш значний, мають неусілін US 2 ( $x_3$ ), крохмаль прежелатинізований ( $x_6$ ), МКЦ 102 ( $x_4$ ) та манітол 60 ( $x_7$ ). А збільшення вмісту неусіліну UFL 2 ( $x_2$ ) і емкомпресу ( $x_9$ ), навпаки, погіршує значення однорідності маси таблеток.

Найбільш суттєво на стійкість таблеток до роздавлювання впливає середня маса ( $x_1$ ). При її збільшенні таблетки стають міцнішими (рис. 2). 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 ( $x_7$ ). Так, при збільшенні кількості останнього таблетки стають менш міцними. 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.

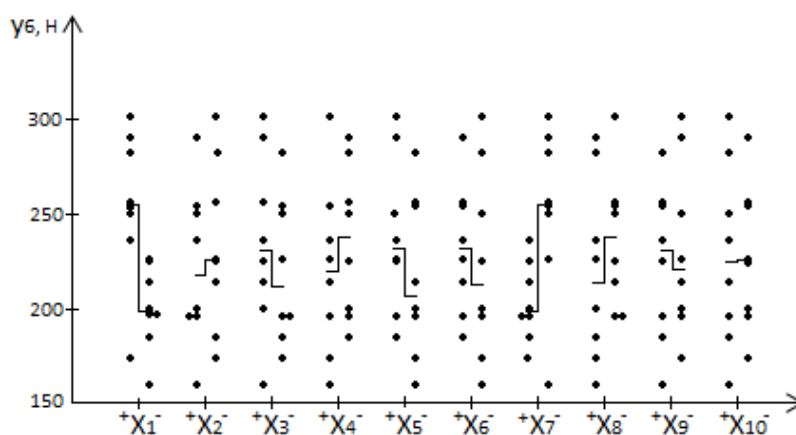


Рис. 2 Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання

Стираність усіх серій таблеток коливається в межах до 1 %. Позитивно на стираність таблеток впливає збільшення їхньої середньої маси ( $x_1$ ), неусіліну US 2 ( $x_3$ ), натрій кроскармелози ( $x_5$ ), а негативно – збільшення неусіліну UFL2 ( $x_2$ ), 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.

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.

Для узагальнення показників отримані результати переводили у безрозмірні величини за допомогою функції 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 майбутніх 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.

Для відібраних кращих ДР встановлювали оптимальне співвідношення у складі таблеток для місцевого використання у ротовій порожнині. Дослідженню підлягло вивчення кількісного вмісту трьох ДР на фармако-технологічні показники порошкових мас і готових таблеток. Перелік кількісних факторів, які вивчалися при встановленні оптимального складу та технології таблеток, наведені в табл. 2.

Для вивчення 3-х кількісних факторів, кожний із яких взятий на 5-ти рівнях використовували симетричний композиційний ротатабельний план другого порядку. В тих випадках, коли згідно плану експерименту середня маса таблеток була меншою 0,55 г, для доведення необхідної маси використовували МКЦ 102.

**Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при встановленні оптимального складу та технології таблеток**

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

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

$$y_1 = 0,4000 - 0,0091x_1 + 0,0034x_2 + 0,010x_3 - 0,00125x_1x_2 - 0,00125x_1x_3 + 0,00375x_2x_3 - 0,0014x_1^2 + 0,0039x_2^2 - 0,0014x_3^2$$

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:

$$y_2 = 0,555 - 0,02646x_1 + 0,00635x_2 + 0,0129x_3 - 0,00375x_1x_2 + 0,00125x_1x_3 + 0,00675x_2x_3 - 0,0016x_1^2 + 0,0016x_2^2 - 0,0037x_3^2$$

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 коефіцієнтів парної взаємодії факторів x<sub>2</sub> та x<sub>3</sub>. Це означає, що в залежності від того, на якому рівні вивчається фактор x<sub>2</sub>, змінюється значення насипної маси після ущільнення в залежності від рівнів фактора x<sub>3</sub>.

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

$$y_3 = 36,00 - 2,33x_1 - 1,37x_2 + 0,17x_3 + 1,125x_1x_2 - 0,125x_1x_3 - 0,625x_2x_3 + 0,961x_1^2 + 0,076x_2^2 + 0,253x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості неусіліну US 2 та натрій кроскармелози в порошковій масі кут природного укусу зменшується. Якщо брати до уваги, що при значенні кута природного укусу менше 43° можна передбачити пряме пресування таблеток, то для більшості серій дослідів отримані результати з кутом укусу менше 43°.

Взаємозв'язок між дослідженими факторами і текучістю порошкових мас описується наступним рівнянням регресії:

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

Аналіз рівняння показав, що серед вивчених трьох кількісних факторів на текучість порошкових мас впливає кількість неусіліну US 2 в їх складі, із збільшенням кількості якого текучість покращується. Проявляється статистична значущість квадратичних коефіцієнтів для всіх трьох факторів. Це означає, що при вивченні 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:

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

Аналіз рівняння 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:

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

Аналіз рівняння регресії показав статистичну значущість лінійних коефіцієнтів ( $b_1, b_2, b_3$ ), коефіцієнтів парних взаємодій ( $b_{12}, b_{13}$ ) та квадратичних коефіцієнтів ( $b_1^2, b_3^2$ ). У такому випадку висновки щодо впливу вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання раціонально розглядати за допомогою побудови 2-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. 3.

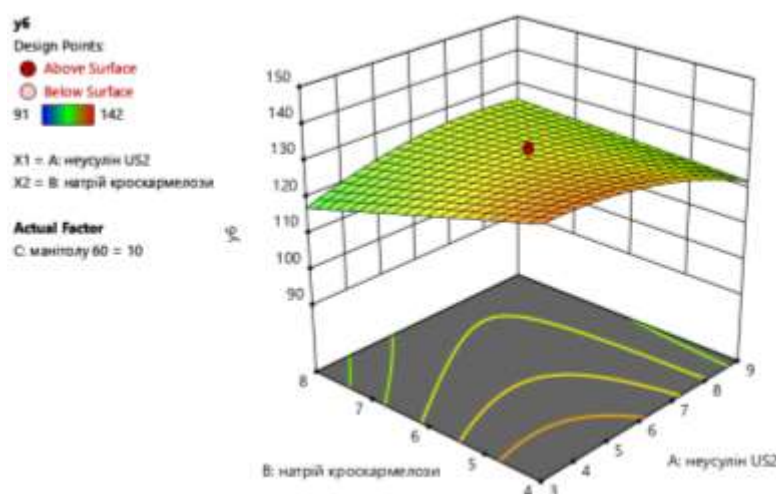


Рис. 3 Вплив кількостей неусіліну US 2 та натрій кроскармелози на стійкість таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії до роздавлювання

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

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

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:

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

Аналіз рівняння регресії показав, що при збільшенні кількості вивчених ДР 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 краплями різної форми, приємні на смак, зі слабким характерним запахом. За фармако-технологічними показниками розроблені таблетки відповідали вимогам Державної Фармакопеї України: середня маса таблетки  $0,55 \pm 5\%$ , стійкість до роздавлювання – не менше 50 Н, стиранисть – 0,3 %, однорідність маси таблеток –  $\pm 1\%$ , розпадання – до 15 хв.

На основі проведених досліджень розроблена технологічна схема виробництва та проекти ТР на таблетки екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, які апробовано в промислових умовах АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

**Розділ 5. Дослідження і розробка методів контролю якості таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної. Вивчення специфічної активності, стабільності та встановлення термінів придатності таблеток.** У п'ятому розділі на основі дослідження якісного і кількісного складу активних фармацевтичних інгредієнтів 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 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 (рис. 4).

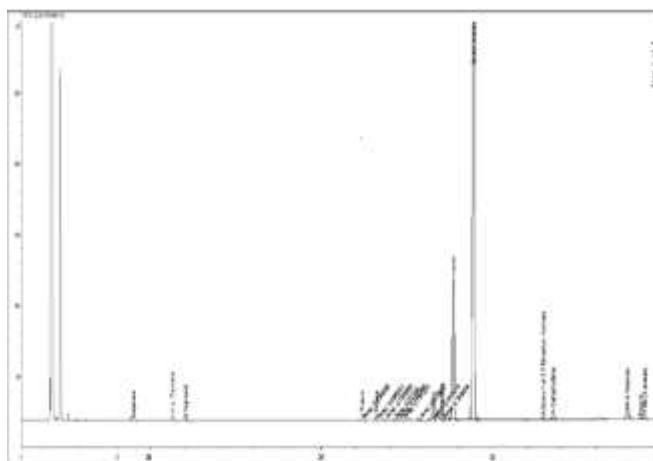


Рис. 4 Хроматограма ефірної олії шавлії мускатної у таблетках

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.

Розроблено МКЯ на таблетки, що містять сухі екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної. Їх апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

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.

Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну та протигрибкову дію таблеток з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної. На підставі отриманих результатів дослідження гострої токсичності, таблетки для місцевого застосування у ротовій порожнині віднесено до V класу токсичності.

## 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у наукових фахових виданнях

1. Гуреєва 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., Гуреєва 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. Повід. 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. Повід. 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 ледяників. *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., Hroshoviі 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., Hroshoviі 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., Климяк 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 наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня. 2013 р. Тернопіль «Укрмедкнига», 2013. С. 268–269.

5. Грошовий Т.А., Демчук М.Б., Гуреєва 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 присвяченої 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., Онышків 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., Гуреєва 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 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.

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.

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.

### 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. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертація присвячена розробці оптимального складу, технології, а також досліджень таблеток на основі екстрактів трави герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної по 0,55 г з антимікробною і протигрибковою активністю для місцевого застосування у ротовій порожнині.

На підставі комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних, біологічних досліджень науково обґрунтовано та розроблено оптимальний склад і технологію таблеток з екстрактами герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної. Запропоновано методи якісного і кількісного аналізу БАР у сухих екстрактах, ефірній олії та у таблетках. Вивчено стабільність в процесі зберігання і термін придатності таблеток.

Розроблені проекти МКЯ та ТР на сухі екстракти герані криваво-червоної і герані сибірської та на таблетки на їх основі в поєднанні з ефірною олією шавлії мускатної було апробовано в умовах виробництва. Проведено токсикологічні та мікробіологічні дослідження запропонованих таблеток.

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

### АННОТАЦИЯ

**Гордиенко О. И.** Разработка состава, технологии, а также исследования таблеток на растительной основе для местного применения в полости рта. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического



дела и судебная фармация. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2021.

Диссертационная работа посвящена разработке оптимального состава, технологии, а также исследований таблеток на основе экстрактов травы герани кроваво-красной, герани сибирской и эфирного масла шалфея мускатного по 0,55 г с антимикробной и противогрибковой активностью для местного применения в полости рта.

На основании физико-химических, фармако-технологических, биологических, микробиологических исследований научно обоснован и разработан оптимальный состав, а также технология таблеток с экстрактами герани кроваво-красной, герани сибирской и эфирного масла шалфея мускатного. Предложены методы качественного и количественного анализа БАВ в сухих растительных экстрактах, эфирном масле и таблетках. Изучены стабильность в процессе хранения и срок годности таблеток.

Разработаны проекты методов контроля качества и технологического регламента на сухие экстракты герани кроваво-красной, герани сибирской и на разработанные таблетки на их основе в сочетании с эфирным маслом шалфея мускатного были апробированы в условиях производства. Проведено токсикологические и микробиологические исследования предложенных таблеток.

Ключевые слова: фармацевтическая технология, трава герани кроваво-красной, трава герани сибирской, растительные экстракты, эфирное масло шалфея мускатного, таблетки, вспомогательные вещества, местное применение в полости рта, математическое планирование эксперимента.

## 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». – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the development of technology, the study of dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium, and the development of the optimal composition, technology and research of a tablet based on these extracts with clary sage essential oil of 0.55 g, which will have antifungal and antimicrobial action and may be applied topically in the oral cavity.

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.

The pharmaco-technological properties of crushed blood-red geranium and siberian geranium were studied. These indicators allowed to select the technological parameters for the process of extraction of this medicinal plant material. The method of multiple extraction with mixing of raw materials was used to obtain extracts. The obtained extracts were defatted, 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.

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.

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. 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.

Projects of technological regulations and quality control methods for tablets containing dry extracts of blood-red geranium and siberian geranium with 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. Based on the results of the study of acute toxicity, the proposed tablets are classified as toxicity class Vth.

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

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БАР – біологічно активні речовини

ДР – допоміжні речовини

ЛЗ – лікарський засіб

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

МКЯ – методи контролю якості

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ТР – технологічний регламент

ТШХ – тонкошарова хроматографія