

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Випускна кваліфікаційна робота

на тему

**«Застосування методу математичного планування при розробці капсул з
сухим екстрактом виноградних кісточок»**

Виконав: здобувачка вищої освіти 3 курсу, Б1Б
напрямку підготовки (спеціальності)

22 Охорона здоров'я

(шифр і назва напрямку підготовки,
спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(назва освітньої програми)

Вальчук М.І.

Керівник к.фарм.н., доцент, Козіко Н.О.

Рецензент : к.фарм.н., доцент, Чолак І.С.

Київ – 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....		4
ВСТУП.....		9
РОЗДІЛ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....		12
1.1.	Характеристика твердих лікарських форм	12
1.2.	Лікувальні властивості сухого екстракту виноградних кісточок	16
Висновки до розділу 1.....		30
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....		31
2.1.	Вибір загальної методології досліджень.....	31
2.2.	Характеристика об'єктів дослідження.....	33
2.4.	Фармако-технологічні методи дослідження.....	39
Висновки до розділу 2.....		43
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПСУЛ		44
3.1.	Обґрунтування складу маси для капсулювання.....	44
3.2.	Вивчення фармако-технологічних властивостей капсул...	45
Висновки до розділу 3.....		48
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДСТУ	Державний стандарт України
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛР	Лікарська речовина
ЛПЗ	Лікувально - профілактичний заклад
ЛФ	Лікарська форма
НТД	Нормативно-технічна документація
ЛР	Лікарська речовина
ЛПЗ	Лікувально - профілактичний заклад

SUMMARY

Valchuk M.V. «Application of the mathematical planning method in the development of capsules with dry grape seed extract»

Department of Drug Technology

Scientific supervisor: Koziko N.O.

Keywords: capsules, dry extract of grape seeds, antioxidant effect

Introduction. Graduation qualification work is devoted to pharmaco-technological research of capsules with dry extract of grape seeds of antioxidant effect. Literature data on antioxidant therapy in Ukraine are summarized. The main causes and factors affecting the choice of antioxidant therapy are considered. Marketing studies of the drug market have been conducted. It is shown that the majority of the assortment of medicines is formed at the expense of foreign manufacturers. The countries-importers of the drugs of the studied group have been established. It has been proven that tablets are the most common pharmaceutical form among drugs, their share is 55%.

Modern herbal preparations are widely used in the complex treatment of various diseases. They are characterized by high efficiency, low toxicity and the possibility of long-term use without the risk of side effects. An important direction for the expansion of the range of domestic medicinal products is the creation of new original combined preparations based on plant substances, in particular, which have high efficiency, safety, quality and, most importantly, availability for broad segments of the population, which will allow a complex effect with antioxidant activity, which is an urgent task of modern medicine and pharmacy.

Materials and methods. The scientific-methodological approach to the development of the composition and rational technology of the solid dosage form has been theoretically substantiated and experimentally confirmed. The physicochemical and pharmacotechnological properties of dry grape seed extract do not allow the use of the classic technology of wet granulation, which consists of the stages of moistening, granulation and drying. It is impossible to simultaneously mix the extract with a moisturizer, and then carry out granulation and drying, since the dry extract of grape seeds is a hygroscopic powder and it is desirable to use ethyl alcohol for its technology.

Results. The physicochemical and pharmacotechnological properties of the plant substance of the active substances of resveratrol showed that it is advisable to use the technology of separate production of mass for encapsulation to obtain capsules with these substances.

Conclusions. When obtaining a mixture of dry extract of grape seeds, it was used with auxiliary substances from the group of fillers that improve the technological properties of the substance. We used the following substances as fillers: MCC 102, dicalcium phosphate 92-14, PARTECK M 200 mannitol and pressed sucrose of the B brand. The mixture of dry grape seed extract with PARTECK M 200 mannitol in the amount of 0.2 g has a high fluidity value due to spherical shape of filler particles. It was established that the combination of excipients of the disintegrating action of croscarmellose sodium (0.03 g) in combination with potato starch (0.022 g) has a significant effect on the disintegration of tablets and, as a result, on the time of their disintegration. The composition of magnesium stearate (0.006 g) and PEG 6000 (0.002 g) was chosen as a lubricant.

ВСТУП

Актуальність теми. Рішення проблеми забезпечення населення України високоефективними засобами потребує обов'язкового розширення виробництва вітчизняних лікарських засобів та розширення існуючого арсеналу ліків, що зберігають життя та проводять профілактику здоров'я.

Однією з важливих задач фармацевтичної науки є розробка сучасних терапевтичних лікарських засобів з антиоксидантною активністю, оскільки це призводить до погіршення здоров'я людей. Слід відзначити обмеженість номенклатури вітчизняних лікарських препаратів в цьому сегменті.

Сучасні тенденції акцентують увагу на природні препарати, які містять біогенні компоненти. Разом з тим, в Україні лікарські препарати природнього походження мають незначну долю, хоча представляють собою невичерпне джерело отримання сучасних оригінальних за будовою та терапевтичною дією лікарських засобів.

Одним із таких джерел є сухий екстракт виноградних кісточок, який проявляє широкий спектр фармакологічної дії: анти-оксидантної, репаративної, капілярозміцнюючої, та адаптогенної. Сухий екстракт виноградної кісточки впливає на толерантність організму, підсилює імунітет, стимулює регенерацію клітин, шляхом посилення проліферації і внутрішньоклітинної регенерації.

У зв'язку з цим, створення капсул з вираженою антиоксидантною дією є актуальною задачею фармації.

Об'єкти дослідження: сухий екстракт виноградних кісточок.

Предмет дослідження: склад та технологія капсул з антиоксидантною дією.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є наукове обґрунтування складу та розробка технології капсульованої лікарської форми з сухим екстрактом виноградних кісточок. Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

- проаналізувати і узагальнити сучасні літературні дані щодо антиоксидантної терапії;

- вивчити фізико-хімічні властивості та технологічні характеристики діючих та допоміжних речовин;
- теоретично й експериментально обґрунтувати склад і розробити технологію капсульованої лікарської форми;
- провести дослідження по встановленню основних показників якості розроблених капсул.

Методи дослідження. Для вирішення заявлених у роботі завдань застосовувались загальноприйняті методи технологічних досліджень твердих лікарських форм, зокрема фармако-технологічні, фізико-хімічні, фармакокінетичні, біологічні та математичні методи.

Обробку експериментальних даних проведено за допомогою методик статистичного аналізу даних відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати наукових та практичних досліджень будуть основою для створення для розробки нових лікарських засобів у вигляді капсул на основі лікарської рослинної сировини яка містить ресвератрол.

Апробація результатів випускної кваліфікаційної роботи. Основні положення магістерської роботи викладені та обговорені під час виступу на конференції молодих вчених м. Харків (2023 рік).

Публікації. За темою магістерських досліджень опубліковано тези доповідей у збірнику тез доповідей Наукової конференції молодих вчених УВМА (Київ, 2023 рік).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика твердих лікарських форм

Тверді лікарські форми, вкриті оболонкою у вигляді порошку, гранул, пасти або рідше рідких лікарських засобів. Зазвичай їх призначають для перорального застосування, рідше - для вагінального, ректального або інших шляхів введення. Існує два типи капсул: м'які желатинові капсули та тверді капсули, вкриті оболонкою[21, 22].

Зростаюче визнання та інтерес до капсульних лікарських форм пояснюється їхньою високою біодоступністю та численними перевагами. Капсули мають гарний зовнішній вигляд і позбавлені гіркомого смаку, неприємного вигляду та запаху лікарських інгредієнтів. [11].

Стабільність. При виробництві капсул лікарські засоби не піддаються нагріванню та інкапсулюються у своєму первісному вигляді (вологе гранулювання, без тиску). Закрита оболонка капсули захищає препарат від мікробного забруднення, впливу повітря, світла, вологи, пилу, механічних зовнішніх впливів і температурних коливань. Крім того, оболонка капсули захищає слизову оболонку від подразнюючої дії деяких лікарських засобів, а останню - від руйнівної дії травних ферментів. [3].

Висока біодоступність. Желатинові капсули легко розчиняються у воді та проникні для травних соків, тому фармакологічна дія препарату настає дуже швидко (в середньому за 4-8 хвилин)[22].

Оптимальна біодоступність капсульованої лікарської форми пояснюється тим, що до складу оболонки входить желатин - продукт часткового гідролізу колагеновмісної сировини. Колаген - основний білковий компонент волокнистої сполучної тканини ссавців. В основі білкової молекули лежить поліпептидний ланцюг з 12 амінокислот, більшість з яких є незамінними для організму людини.

Основними компонентами є гліцин (27%), пролін (16%), оксипролін (14%) і лізин (5%). Желатини легко і швидко засвоюються при наявності важких шлунково-кишкових розладів, є індиферентними і нетоксичними[19].

Зручність використання Желатинові капсули не мають запаху і смаку, а їхня форма і властивості поверхні роблять їх зручними у використанні. Як згадувалося вище, основним компонентом оболонки є желатин - натуральний білок, який легко засвоюється організмом. При пероральному застосуванні желатинова оболонка змочується слиною в ротовій порожнині і добре ковзає, завдяки чому капсули легко ковтаються легкими ковтальними рухами. Оболонка швидко набухає і розчиняється в шлунково-кишковому тракті[87].

Лікарські речовини з різною в'язкістю, хімічними властивостями, чутливістю до окислення, тепла, світла, неприємного смаку або запаху можуть бути капсульовані. Капсули можуть бути прозорими або непрозорими і забарвленими в різні кольори (для запобігання фотохімічних реакцій світлочутливих речовин і для поліпшення зовнішнього вигляду капсули)[7].

Інкапсуляція запобігає небажаному впливу вологи (як при вологому гранулюванні) і тиску (як при пресуванні таблеток) на деякі лабільні речовини. Вміст капсули є твердим або пастоподібним (у желатинових капсулах, вкритих оболонкою) і складається з однієї або декількох лікарських речовин з додаванням різних допоміжних речовин, дозволених для медичного застосування[10].

Спрямованість терапевтичної дії. Здатність надавати лікарському засобу специфічних властивостей досягається додаванням допоміжних речовин до стінки капсули, її дубленням або покриттям спеціальною плівкою. Це дає можливість виробляти капсули з різною швидкістю вивільнення ліків і локалізацією дії[4].

Фізіологічна інертність оболонки означає, що лікарські речовини не взаємодіють з оболонкою капсули і дозволяє проводити порівняльні дослідження лікарських речовин.

Точність дозування. Сучасне виробництво капсул повністю механізоване. Автоматизовані методи наповнення забезпечують високу точність дозування (в межах допуску $\pm 3\%$) і мінімальні втрати лікарських речовин [19].

Перераховані вище переваги желатинових капсул зумовлюють їх широке застосування в медицині. До недоліків желатинових капсул можна віднести неможливість капсулювання водних розчинів через гігроскопічність і необхідність дотримання спеціальних умов зберігання[52].

Він не повинен розчиняти оболонку капсули, негативно впливати на капсулу, виділяти газоподібні речовини, збільшувати об'єм для запобігання розриву капсули, викликати сонячні опіки через капсулу або знижувати його розчинність у травному тракті.

Для наповнення засобів у желатинових капсулах використовуються автоматизовані комплексні виробничі лінії, оснащені робототехнікою, електронікою та мікропроцесорною технікою, з виробничою потужністю до декількох сотень тисяч капсул за зміну. Окрім основних процесів, виробництво капсул включає також допоміжні процеси, такі як збір відходів, сортування та пакування капсул.

В автоматизованих лініях капсули з кришечкою системно подаються із піддона, неякісні або нестандартні капсули відокремлюються, решта може наповнюватися, після відкриття кришечки, капсула самостійно наповнюється порошкоподібним або гранульованим АФІ, відбраковуються і збираються закриті, порожні або неякісні капсули. Наповнені капсули відправляються на лінію наповнення та пакування. В таких автоматичних лініях дозування здійснюється за вагою за допомогою поршневих, вакуумних, шнекових або вібраційних дозаторів [15].

Тверді капсули можуть мати циліндричну форму, напівкруглих з обох кінців і має дві частини: корпусу та кришечки. Всередині кришки повинен відповідати зовнішньому діаметру корпусу. На кришці мають бути спеціальні риски, які "захлопують" капсулу, щоб її не можна було відкрити під час транспортування; обидві частини разом утворюють контейнер стандартного розміру (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Класифікація твердих капсул за розміром

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня ємкість капсули, см ³	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

Обов'язкова характеристика капсул є неушкоджена поверхня, без означених повітряних або механічних включень. Для «кольорових» капсул використовуються дозволені з фармацевтичної точки зору барвники: тартразин, індиго, діоксид титану та різні їх суміші. [24].

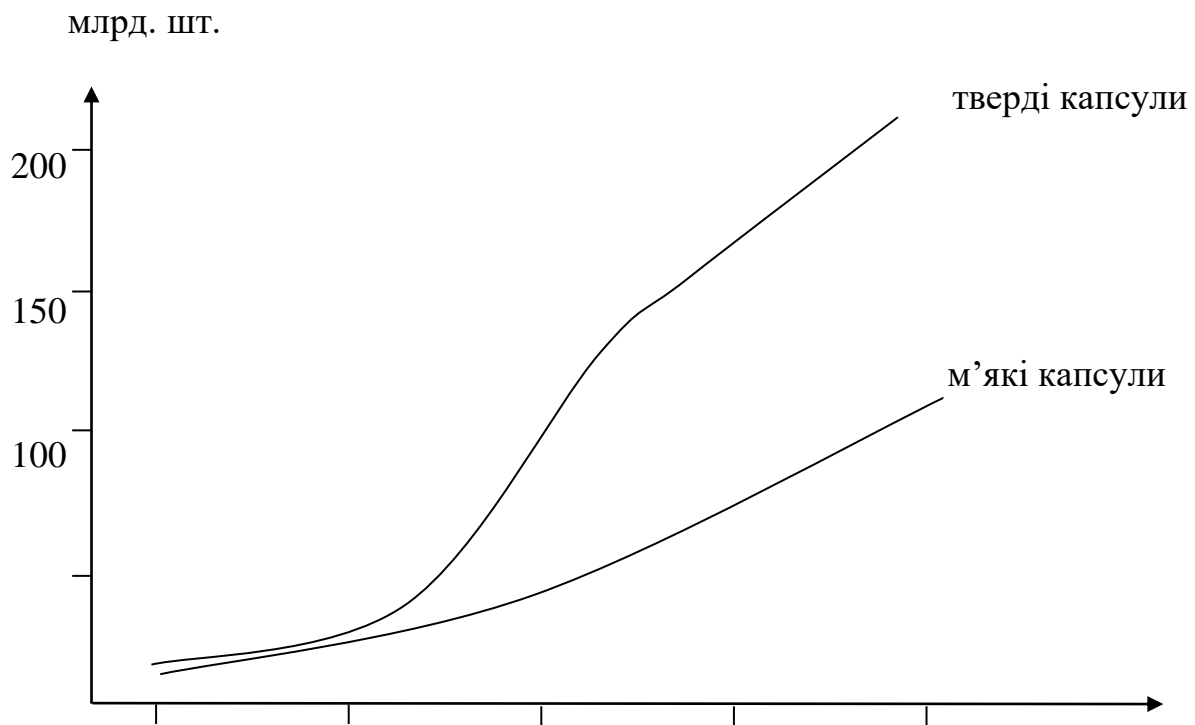
Оскільки желатин є гарним середовищем для розмноження і росту мікроорганізмів, в склад вводять або стабілізатори або консерванти: метабісульфат натрію, бензойна кислота, бензоат натрію та ін. Щоби капсули не розчинялися в шлунку до складу оболонки додають ацетофталат целюлози (до 4%). Іноді вводять у склад ароматизатори для приємного аромату. Для покращення смакових якостей додавання цукру у вигляді цукрового сиропу додається для поліпшення смаку капсули при ковтанні. У деяких випадках до маси для капсулювання додають місцевоанестезуючу лікарську речовину при формуванні капсульної оболонки[49].

Вологість і температура є найвагомішими факторами, що активно впливають на желатинові капсули. Для угодження умов зберігання температуру слід підтримувати в межах 15-20°C, а вологість - 30-40%.

Зростання потреби для призначення ліків у формі капсул призвело до необхідності збільшення їх виробництва та у зв'язку з попитом у всьому світі. Виробники почали все глибше цікавитися розширенням асортиментом капсул після введення в лікувальну практику антибіотиків з неприємним гірким смаком. За останній час (з 1950-х років) почався поштовх розробки автоматичного обладнання для масового виробництва в промисловому еквіваленті, і тепер можна виробляти різні фармакологічні групи [10].

Окрім різноманітних фармацевтичних препаратів, в останнє десятиліття широкого розповсюдження набули нутрицевтики у формі капсул, ветеринарні препарати та деякі косметичні засоби.

Темпи росту випуску лікарських препаратів у капсулах стійко зростають серед аналогічних показники інших лікарських форм (рис. 1.1.).



1.2. Лікарські екстракти з антиоксидантною властивістю

Цілющі властивості винограду відомі вже тисячі років. Стародавні лікарі використовували виноград для лікування очних інфекцій, шкірних, ниркових і травних розладів, а також для зниження температури. Давньогрецький лікар Гіппократ прирівнював унікальну цілющу силу винограду до меду і грудного молока.

Всі частини винограду - лоза, листя, плоди і "серцевина" винограду - мають корисні властивості.

Виноградні кісточки є джерелом унікальних хімічних сполук. Поліфеноли (наприклад, олігомерні проантоціанідини, епікатехін, епікатехін галлат), флавоноїди (наприклад, кверцетин, рутин), фітостерини (наприклад, кемпферол, бета-ситостерин, стигмастерин), каротиноїди (наприклад, лютеїн, зеаксантин), комплекс фруктових кислот (наприклад бурштинова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота). бурштинова кислота, саліцилова кислота і яблучна кислота), комплекс фенольних кислот (включаючи галлову, кавову і протокатехову

кислоти), вітаміни А, В, Е і С, комплекс мікроелементів (включаючи кальцій, магній і цинк) і унікальні інгредієнти ресвератрол і пікногенол.

Вони реагують на різні стреси, зокрема УФ-випромінювання, інфекції та інші патогени.

Рослини є ефективними захисними сполуками. Однією з таких сполук є ресвератрол [1]. RSV-3,4',5-тригідрокси-трансстильбен - це нефлавоноїдна поліфенольна сполука, що належить до родини стильбеноїдів. Це нефлавоноїдна поліфенольна сполука, що належить до сімейства стильбеноїдів. Вперше його було виділено з коренів рослини.

Молекула ресвератрола була вперше виділена з коренів календули (*grandiflorum*). Молекула ресвератрола складається з двох ароматичних кілець, з'єднаних метиленовим містком з цис- і транс-стереоізомерами. Біологічно активним є лише транс-ізомер. Біологічно активним є транс-ізомер. Стильбеноїди синтезуються з фенілаланіну. PCV, синтезований з фенілаланіну, метаболізується цитохромом P450 (CYP1B1) до моногідроксильованої форми піцетанолу. Цей метаболіт є більш активним, ніж PCV, завдяки більшій кількості гідроксильних груп.

Він активніший за ресвератрол завдяки більшій кількості гідроксильних груп і посилює пригнічення активності ядерного фактора NF-κB, провокує запальні процеси в організмі.

ПХВ мають множинну біологічну активність проти хронічних захворювань як протизапальні, протипухлинні, антидіабетичні, нейропротекторні та кардіопротекторні засоби [4].

ПХВ швидко всмоктуються організмом, пікові концентрації в плазмі досягаються через 30 хвилин після перорального прийому, приблизно 70-75% абсорбції відбувається шляхом трансепітеліальної дифузії; ПХВ легко всмоктуються, але системна біодоступність становить менше 1%. Глюкуронізація та сульфатування в кишечнику і печінці є основними шляхами метаболізму ресвератролу і обмежують його доступність [5]. Окрім пасивної дифузії, ресвератроли всмоктуються за допомогою інших механізмів. Ресвератрол можуть поглинатися за градієнтом концентрації без витрат енергії шляхом зв'язування з носіями, такими як альбумін і ліпопротеїни, ендцитозу через багаті на

холестерин ліпідні острівці (рафти), і в результаті взаємодії між цими носіями і рецепторами на плазматичній мембрані можуть утилізуватися у внутрішньоклітинних мішенях без витрат енергії.

Поглинання ресвератролу посилюється в присутності інших натуральних рослинних продуктів, таких як флавоноїди та суміші рослинних поліфенолів. Крім того, такі молекули, як кверцетин і катехіни, діють синергічно з ресвератролу, пригнічуючи ріст пухлинних клітин і сприяючи апоптозу.



Фаза II метаболізму ресвератролу і його метаболітів відбувається в печінці. У сечі виявлено п'ять різних метаболітів: моносольфат ресвератролу, дві ізомерні форми моноглюкороніду ресвератролу, моносольфат дигідро-ресвератролу, моноглюкуронід дигідро-ресвератролу [7]. Більшість метаболітів ресвератролу у плазмі крові є ресвератрол-3-О-сульфатом, ресвератрол-4-О-глюкуронідом і ресвератрол-3-О-глюкуронідом, і всі вони мають дуже низьку біоактивність, хоча ресвератрол-3-О-сульфат проявляє α -преферентну антагоністичну активність щодо рецептора естрогенів. Крім того, надзвичайно швидка кон'югація сульфату кишечником/печінкою є етапом, що обмежує біодоступність ресвератролу. Показано, що сульфати та глюкуроніди можуть перетворюватися на ресвератрол у тканинах-мішенях, таких як печінка. Крім

того, метаболіти ресвератролу зазнають ентерогепатичної рециркуляції, що робить можливою їх декон'югацію в тонкому кишечнику та реабсорбцію [7].

Високий профіль безпеки та сприятливі ефекти ресвератролу роблять їх привабливими кандидатами для захисту організму від шкідливих наслідків гіперглікемії: Існує багато доказів того, що ресвератроли мають терапевтичні ефекти при цукровому діабеті та його ускладненнях, такі як покращення чутливості до інсуліну та функції судинного ендотелію [19].

Механізми дії ресвератролу виявляються багатогранними: вони є потужними регуляторами геномних і негеномних процесів, включаючи регуляцію мембранного потенціалу, транскрипції ДНК, активності ферментів, секреції різних факторів, апоптозу, мітохондріальної активності та внутрішньоклітинного іонного гомеостазу. Дія ресвератрола пов'язана з регуляцією внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію та ініціює молекулярні механізми.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз літературних джерел щодо зростаючої проблеми передчасного старіння показав перспективність проведення профілактичних та терапевтичних заходів, що направлені на боротьбу із її проявами.

2. Аналіз ринку засобів з антиоксидантною дією в Україні показав, що такі засоби іноземного виробництва, отже розробка вітчизняного засобу антиоксидантної дії є перспективним та необхідним.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Вибір загальної методології досліджень

В даному розділі наведені об'єкти та методи дослідження, які найбільш повно відображають суть і характер проведеної роботи.

За сучасних умов вибір стратегії створення лікарських засобів є основним ланцюгом процесу оновлення арсеналу та розробки технології твердих лікарських препаратів. Тому, нами в роботі було використано деякі з алгоритмів пошуку та створення нових лікарських засобів, а саме:

- одержання нових лікарських засобів з відомих природних джерел, поєднуючи їх в новому комплексному препараті з іншими біологічно активними речовинами (аналоговий, або напівемпіричний метод);
- використання пошуку поєднання природних та/або синтетичних речовин з метою виявлення синергізму (метод суцільного скринінгу).

Використання цих алгоритмів пошуку відбувалося за традиційною стратегією – виявлення сильного та швидкого ефекту дії лікарського засобу.

Метою нашої роботи була розробка складу та технології капсул з сухим екстрактом виноградних кісточок.

У зв'язку з тим, що створення лікарських засобів повинно проводитись за умов урахування нових технологій, результатів біофармацевтичних методів оцінки їх якості, тощо, нами для вирішення поставленого завдання було визначено план досліджень:

- вивчення технологічних та фізико-хімічних властивостей сухого екстракту виноградних кісточок;
- обґрунтування вибору допоміжних речовин;
- обґрунтування послідовності введення діючих та допоміжних компонентів в масу для капсулювання на підставі фізико-хімічних та

біофармацевтичних досліджень;

Дотримання розробленого плану, який ґрунтується на системному підході дозволяє отримати ефективний, безпечний та доступний лікарський препарат, який має за перспективу стати препаратом вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Аеросил – колоїдний двооксид кремнію, білий з блакитним відтінком високодисперсний мікронізований порошок (розмір часток 4-40 мкм) сферичної, або майже сферичної форм, з великою питомою поверхнею 50-400 м²/г. Не розчиняється в воді, кислотах і розбавлених лугах, але може зв'язувати воду в кількості до 40 % відносно своєї маси без втрати плинності.

Силікс – пухкий порошок білого кольору без смаку та запаху; практично не розчиняється у воді, кислоті хлороводневій та хлороформі; розчиняється у 1 М розчині натрію гідроксиду при температурі 80 0С протягом 10 хв; рН 4 % суспензії від 3,5 до 5,0; адсорбційна активність (адсорбція білка) повинна бути не меншою 220 мг/г; адсорбція низькомолекулярних речовин повинна бути не меншою 5 мг/г.

Крохмаль – білий ніжний порошок без запаху і смаку, або куски неправильної форми, котрі при розтиранні легко розсипаються в порошок. Нерозчинний в холодній воді, спирті, ефірі.

Кальцію карбонат – тонкий білий порошок без запаху і смаку. Нерозчинний у воді, розчинний в розведений хлористоводневій та азотній кислотах, повільно розчинний в 10 % розчині кислоти оцтової.

Кальцію стеарат – білий дрібнокристалічний порошок без запаху, легко збивається в грудки. Нерозчинний у воді.

Магнію оксид – білий дрібний легкий порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, вільний від вуглекислоти. Розчинний в розведених хлористоводневій, сірчаній і оцтовій кислотах.

Магнію карбонат – білий легкий порошок. Практично нерозчинний у воді, яка містить вуглекислоту, розчинний в розведений оцтовій кислоті, легко в кип'ячій оцтовій кислоті.

Цукор-пісок – білий кристалічний порошок без запаху, солодкого смаку, розчинний у воді.

Використані в роботі речовини, розчинники, реактиви й розчини відповідали вимогам ДФУ, нормативно-технічної документації.

2.3. Фармако-технологічні методи дослідження

При вивченні властивостей капсул, що розробляються, використували загальноприйняті методи органолептичних, технологічних та фізи-ко-хімічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати їх якість на основі отриманих результатів.

В даній роботі були проведені такі технологічні випробування по-рошків: ситовий аналіз (ДФУ, І п. 2.9.12, стор. 162), плинність (ДФУ, І п. 2.9.16, стор. 163), кут природного укусу, насипний об'єм (ДФУ, І п. 2.9.15, стор. 162), вміст вологи.

Вивчення технологічних характеристик досліджених речовин про-водили на приладах фірми “Pharma Test” (Німеччина) та Маріупольського заводу технологічного устаткування. Плинність та кут природного укусу – на приладі ВП-12А, насипну густину – на приладі 545Р-АК-3, вологов-міст – на експрес-вологомірі ВТ-500.

Висновки до розділу 2

1. Розроблена загальна методологія проведення комплексного дослідження, спрямована на удосконалення складу, та розробку технології виготовлення капсул антиоксидантної дії із застосуванням методу математичного планування.

2. Вивчені властивості активних сухого екстракту виноградних кісточок і допоміжних речовин, які використовуються при розробці капсул.

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПСУЛ

3.1. Обґрунтування складу маси для капсулювання

Попередній аналіз кристалічної структури сухого екстракту виноградних кісточок є вагомим етапом фармацевтичної розробки, що може передбачити фізико-хімічні та технологічні характеристики активного природного інгредієнта [24].

У зв'язку з цим в даний час різко зріс інтерес лікарів до антиоксидантних препаратів, що діють на імунну систему організму. Ринок пропонує велику кількість лікарських засобів, харчових добавок і просто харчових продуктів, що діють на імунітет. Практикуючому лікарю часто важко розібратися в цьому величезному потоці інформації і пропозицій і вибрати потрібний засіб.

Розробка лікарських засобів на основі рослинної сировини є однією з актуальних проблем фармакології. Перевагою препаратів на основі рослинної сировини є їх мала токсичність, м'якість і пролонгованість дії. Серед фітопрепаратів вітчизняного та зарубіжного виробництва особливе місце займають препарати, що включають субстанції декількох видів рослин.

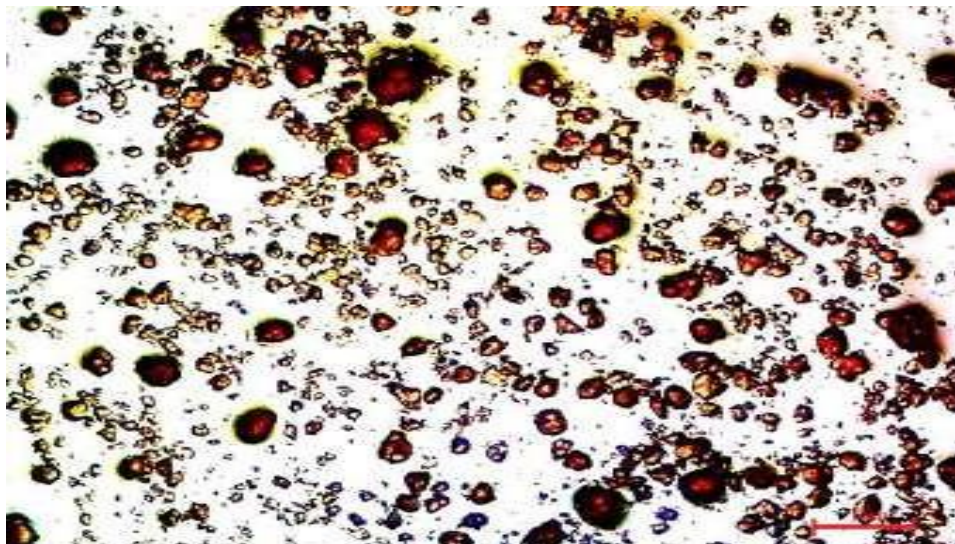


Рис. 3.1 Мікросвітлини сухого екстракту виноградних кісточок

Практичне вивчення даних параметрів здійснюється мікроскопічним методом. У результаті аналізу наводиться характеристика параметрів лінійного розміру частинок, фактору форми, коефіцієнту сферичності та діаметру Ферета. Отримані результати представлені на рис. 3.1 та табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Дослідження кристалографічних характеристик сухого екстракту виноградних кісточок

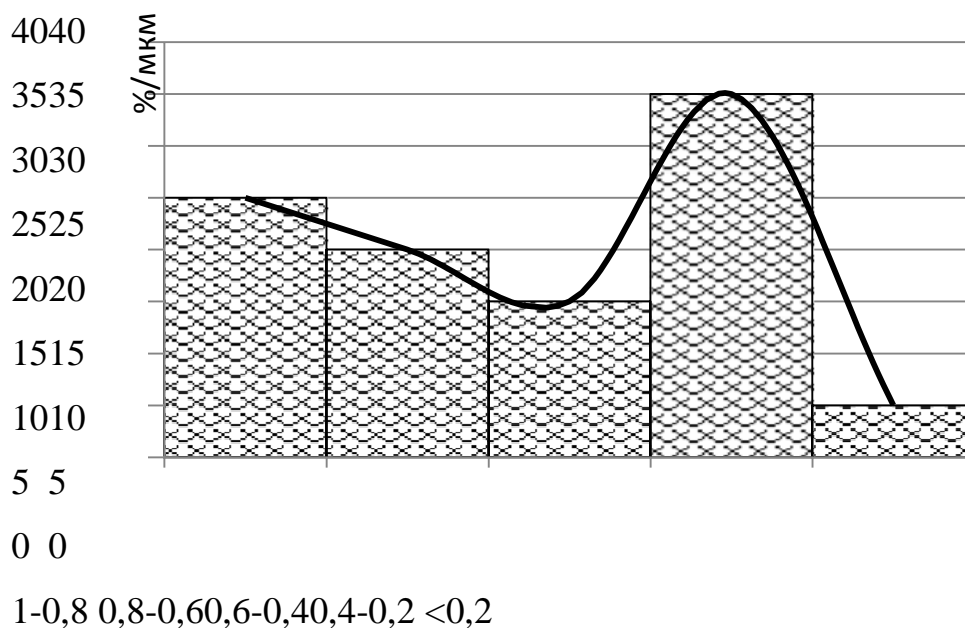
№ з/п	Кристалографічний показник	Зразок сухого екстракту виноградних кісточок
1	Лінійні розміри (l), мкм	0,1–1
2	Фактор форми (k), мкм	0,77±0,001
3	Коефіцієнт сферичності (K_s)	1,12±0,002
4	Діаметр Ферета (Df), мкм	0,26±0,001

При дослідженні екстракту (рис. 3.1) було встановлено, що у полі зору наявні чисельні уламки з гладкою поверхнею та рівними краями. Сухий порошок виноградних кісточок характеризується здатністю до утворення агломератів, що може пояснюватись наявністю електростатичних сил зчеплення між частинками.

Це буде означати, що порошок буде володіти поганою плинністю що призведе до погіршення наповнення капсул.

Отримані дані (табл. 3.1) свідчать про значну зміну параметрів найважливіших кристалографічних показників досліджених субстанцій.

Тому для наглядної інтерпретації результатів аналізу була побудована диференціальна крива розподілу частинок діосміну та гесперидину за сумарним відсотковим вмістом фракцій (рис. 3.2).



Δ

Рис. 3.2 Диференціальна крива розподілу частинок при мікроскопічному дослідженні

Згідно даних рис. 3.2 було встановлено, що до закону нормального розподілу відноситься зразок гесперидину. Диференціальна крива даної субстанції має один максимум, що поступово збільшується від 1–0,8 мкм до найбільш чисельної фракції з розміром 0,4–0,2 мкм. Площа між диференціальною кривою та віссю абсцис свідчить про рівномірний фракційний розподіл частинок. У зразку діосміну диференціальна крива має два піки на фракціях 1–0,8 та 0,4–0,2 мкм, що відображає певну неоднорідність частинок у даному зразку. Потрібно відзначити, що загальне превалювання частинок з розміром менше 0,4 мкм у цілому визначає діосмін та гесперидин як субстанції мікронізованого типу.

3.2. Обґрунтування кількісного складу допоміжних речовин капсул антиоксидантної дії з використанням методу математичного планування

Для цього, виходячи із значення насипної густини СЕВК, що 0,06 г речовини займає об'єм $0,16 \pm 0,01$ мл, а 0,12 г ОБ – займає об'єм $0,29 \pm 0,01$ мл. Як видно з даних таблиці, для заповнення капсул сумішшю СЕВК можуть бути обрані капсули № 1. Вибір капсул бі-ьшого розміру призведе до необґрунтованого збільшення кількості допоміжних речовин.

Таким чином, проведений нами комплекс досліджень показав, що технологічні властивості суміші СЕВК не відповідає вимогам до порошкових сумішей, які можливо капсулювати на капсулонаповнюючих машинах безперервної дії. Це зумовило проведення подальшого комплексу технологічних досліджень з використанням допоміжних речовин.

Таблиця 3.1

Визначення оптимального розміру желатинових капсул

Номер капсули	Середній вміст капсул, мл	Об'єм, який займає 0,06 г СЕВК, %	Вільний об'єм капсули, %
000	1,37	11,7	88,3
00	0,95	16,8	83,2
0	0,68	23,5	76,5
1	0,5	32,0	68,0
2	0,37	43,2	56,8
3	0,3	53,3	46,7
4	0,21	76,2	24,8
5	0,13	>100	-

Важливим етапом обґрунтування раціонального кількісного складу є визначення оптимальних параметрів, що характерні для компонентів його дисперсного середовища. Для вирішення даної багатофакторної задачі, ми звернули свою увагу на математичні методи планування експериментальних досліджень [26].

Був використаний трьохфакторний експеримент з аналізуванням трьох технологічних відгуків структурно-механічної направленості.

Дослідження проводили з урахуванням сталої кількості окремих компонентів капсул з сухим екстрактом виноградних кісточок 70 % (обґрунтування дози згідно літературних джерел), магнія оксиду – 2,5%, кальцію стеарату – 0,5%, аеросилу – 0,35%.

Як рівні факторів були використані результати, що отримані на попередніх етапах дослідження капсул з сухим екстрактом виноградних кісточок (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Фактори допоміжних речовин при дослідженні складу маси для капсулювання

Фактори	Y=f(d)	
	min	max
x ₁ - маґнія оксид	0,5	3,0
x ₂ – кальція стеарата	0,1	2,0
x ₃ – аеросил	0,1	0,5

При проведенні математичного планування досліджували вплив маґнія оксиду (відсоток введення 0,5–3,0), кальція стеарата (відсоток введення 0,1–2,0) та аеросилу (відсоток введення – 0,1–0,5) на фармакотехнологічні параметри, що вивчались з метою оптимізації кількісного складу капсул: плинність, насипна маса, кут природнього укусу (табл. 3.3). Для трьох відгуків відмічені середньоарифметичні значення з 5 серій-повторів.

Таблиця 3.3

Матриця експерименту з вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості капсул

№ п/п	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃
1	58,0	20,0	10,0	3,5	47,0	375,0
2	43,0	40,0	5,0	2,6	22,0	450,0
3	38,0	40,0	10,0	2,6	27,0	410,0
4	63,0	20,0	5,0	3,4	41,0	381,0
5	53,0	30,0	5,0	3,3	36,0	392,0
6	48,0	30,0	10,0	3,4	38,0	388,0
7	60,5	20,0	7,5	3,4	42,0	380,0
8	40,5	40,0	7,5	2,6	23,0	435,0
9	50,5	30,0	7,5	3,3	33,0	398,0

Примітки:

- 1) y₁ – плинність;
- 2) y₂ – кут природнього укусу;
- 3) y₃ – насипна маса.

Враховуючи відповідну залежність показників зразків капсул від кількості

допоміжних речовин були знайдені емпіричні функціональні залежності $y_i=f(d)$, які наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Рівняння регресії

Y	$Y=f(d)$
y_1	$y_1(x_1, x_2, x_3) := 1,784 + -0,125 \cdot x_1 + 0,214 \cdot x_2 + -2,627 \times 10^{-3} \cdot x_2 \cdot x_3 + 3,118 \times 10^{-3} \cdot x_1 \cdot x_3$
y_2	$y_2(x_1, x_2) := 64,275 + -5,133 \cdot x_2 + -0,016 \cdot x_1 + 0,4 \cdot x_2$
y_3	$y_3(x_1, x_2, x_3) := 348,134 + 8,811 \cdot x_1 + -27,605 \cdot x_2 + 0,476 \cdot x_2 \cdot x_3 + -0,126 \cdot x_1 \cdot x_3$

Примітка. Залежність від y_2 від фактору x_3 не встановлена.

Крім того, була проведена статистична перевірка рівнянь регресії на адекватність моделі та значущість коефіцієнта детермінації R^2 , значущість критерію Фішера та p -значення коефіцієнтів. Отримані дані наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Статистична перевірка адекватності моделі та значущості коефіцієнтів

	Значення	Отримані результати			
Регресійна статистика	Множинний R	0,98691072			
	R-квадрат	0,97399277			
	Нормований R-квадрат	0,947985539			
	Стандартна похибка	5,933025043			
	Спостережень	9			
Дисперсійний	Значення критерію Фішера	0,001993947			
	Критерії значущості	Коефіцієнт детермінації i	p -значення	Менше 95%	Більше 95%

Y – перетин	348,13333	0,001836	216,40307	479,863592
	33	556	39	8
x ₁	8,811245283	0,003957096	4,712697413	12,9097933
				1
x ₂	27,6054843	0,009639337	44,07744009	-
				11,1335284
x ₁ x ₃	-	0,039342126	-	-
	0,12626415		0,242523879	0,01000442
x ₂ x ₃	0,476377358	0,018287254	0,132923361	0,81983135
				6

Математична обробка результатів експериментального дослідження проводилась з використанням програми Mathcad-2016, і дозволила виявити взаємодію факторів у графічній залежності відгуків (рис 3.4–3.5)

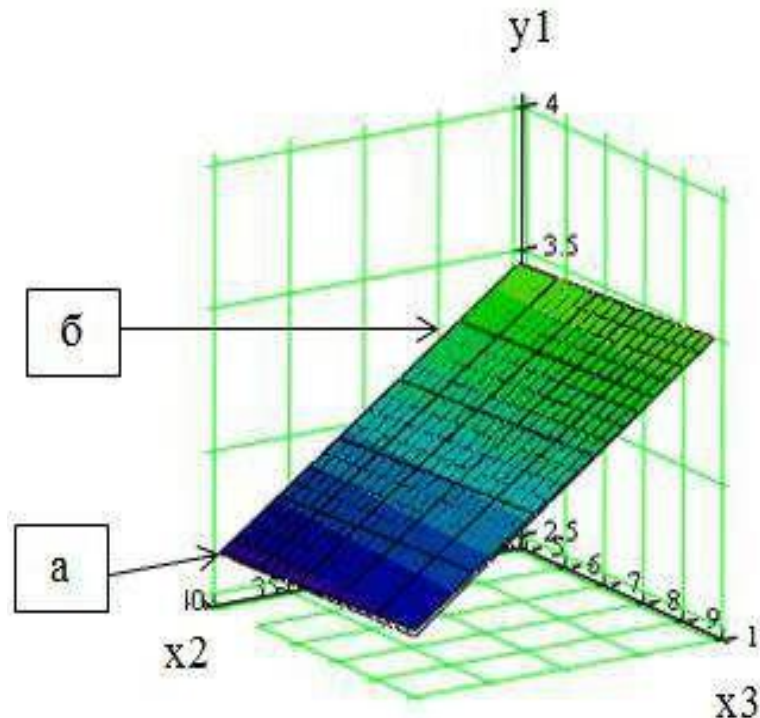


Рис. 3.4 Графічні залежності показника плинності від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

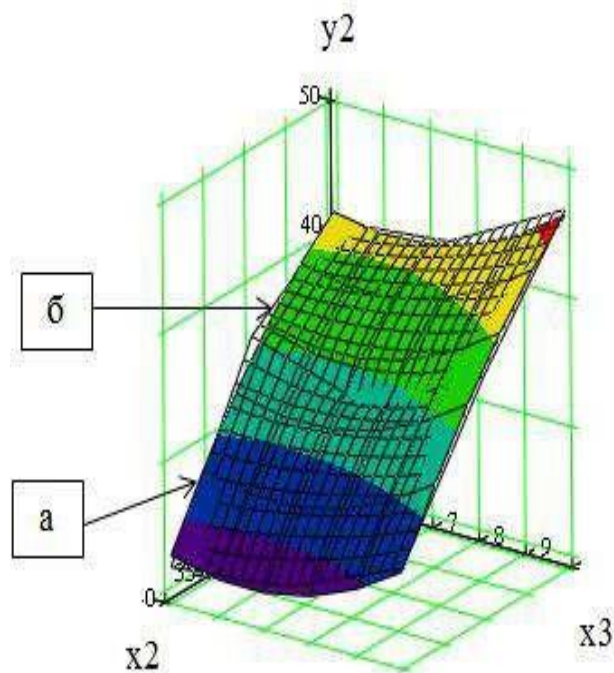


Рис. 3.5 Графічні залежності показника кута природнього укосу від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

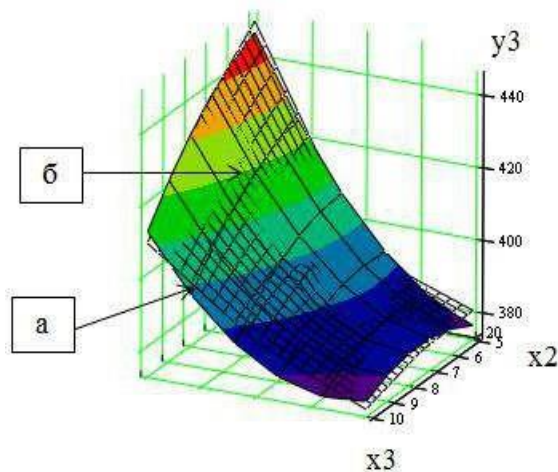


Рис. 3.5 Графічні залежності показника насипної маси від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

Поведінку досліджуваної системи рівнянь із точки зору багатокритеріальної оптимізації можна охарактеризувати двомірним вектором $X=\{x_1, x_2\}$ і оцінити вектор-функцією $Y(X)=\{y_1(X), y_2(X), y_3(X)\}$, компоненти якої є заданими існуючими функціями змінної X .

При цьому допустимі значення відгуків повинні задовольняти наступним умовам: твердість (y_1) та мукоадгезія (y_3) повинні наближуватись до максимуму, а час розпадання (y_2) – до мінімуму (табл. 3.5)

Таблиця 3.5

Значення відгуків для оптимального складу капсул з сухим екстрактом виноградних кісточок

У	y_1	y_2	y_3
Значення	3,1	25	435

За результатами проведених дослідження було встановлено, що оптимальний вміст суміші допоміжних речовин магнія оксид – 2%, кальція стеарат– 1,4%, аеросилу – 0,3 %. Дане кількісне співвідношення допоміжних речовин може забезпечити технологічні показники, що є максимально наближеними до оптимальних умов.

Таким чином, на підставі результатів математичного дослідження, ми дійшли до висновку про таку комбінацію допоміжних речовин без суттєвого негативного впливу на властивості лікарського засобу. Окрім цього суміш допоміжних речовин є майже тотожною попереднім технологічним дослідженням.

Отже, на підставі сучасних фізико-хімічних, фармакотехнологічних та математичних методів аналізу обґрунтовано оптимальний склад складу капсул з сухим екстрактом виноградної кісточки, який характеризується антиоксидантною активністю.Що дозволяє нам прогнозувати перспективність застосування.

Таблиця 3.44

Склад капсул з екстрактом

Склад композицій з СЕВК	Плинність, сек./100,0 зразку (г/сек.)	Кут звичайного відкосу, град.	Насипна маса, г/см ³	Об'ємна щільність, г/см ³
Магнію оксид 0,0188	333,33±0,30 (0,30±0,07)	65±5	0,31±0,07	2,90±0,12
Аеросил 0,008	28,65±0,05 (3,49±0,02)	29±5	0,14±0,02	0,15±0,05
Кальцію стеарат 0,048	34,48±0,53 (2,90±0,19)	36±5	0,94±0,01	2,54±0,25

Таким чином найкращі значення технологічних показників сухого екстракта виноградних кісточок відтворювали аеросил та магнію оксид, які були введені до складу капсул для подальших досліджень. Аеросил використовується для зменшення втрати при подрібненні, а також для покращення плинності та насипної маси діючих речовин сухого екстракту. Кальція стеарат виконує роль наповнювача капсул до необхідного об'єму.

Таблиця 3.4

Показники якості отриманих капсул

Показник	Одиниця вимірювання	Значення
Маса інкапсуляту в одній капсулі	мг	0,5
Відхилення від середньої маси	%	Не більше 3,5
Розпадання оболонки капсули	хв.	1,2
Кут природного відкосу грануляту	Градуси	31
Насипна щільність грануляту	г/см ³	0,628
Вологість залишкова грануляту	%	1,2

Проведений контроль якості капсул за показниками, наведеними в таблиці 2, показав їх повну відповідність фармакопейним вимогам (суттєво

покращилися технологічні характеристики, такі, як сипкість, кут природного відкосу, знизилася остаточна волога), що говорить про досягнення мети даної роботи.

На підставі проведених досліджень був запропонований склад фармацевтичної композиції у вигляді капсул антиоксидантної дії. Проведені випробування щодо технологічних властивостей суміші нативної сировини. Показано, що вона володіє дуже поганими технологічними показниками (сипкість, КПВ, вологість). Проведені дослідження з вибору допоміжних речовин з метою вибору зволожувача для вологої грануляції. На підставі проведених досліджень у якості зволожувача був обраний розчин метилцелюлози 3%, так як він володів найкращими показниками сипкості, кута природного відкосу. Доведено, що за технологічними показниками, що вивчалися, капсули повністю відповідають вимогам ДФУ.

Висновки до розділу 3

1. На основі фармако-технологічних, математичного планування експерименту розроблено склад нового вітчизняного засобу у формі капсул на основі сухого екстракту винограду.
2. Визначені плинність, кут природнього укосу та насипна густина опрацьованого опрацьованих капсул.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Madison J.M., Irwin R.S. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010. Vol. 43 №1. P. 1-13.
2. Застосування фіксованої комбінації гвайфенезін + бромгексін + сальбутамол в лікуванні кашлю (клінічні рекомендації): затв. Президією НАМН України від 22.11.2018р. № 8/15. 2018. С. 6.
3. Vally M, Irhuma MOE Management of Cough: a practical approach. *South African Family Practice.* 2016. Vol 58. №4. P.35-39.
4. Birring S.S, Kavanagh J, Lai K, Chang A. B. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? *Pulm Pharmacol Ther.* 2015. № 35. P. 137- 114.
5. Zbigniew D., Agnieszka M., Katarzyna K., Henryk M., Przemysław B. Rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ.* 2016. №2. P. 305-321.
6. Smith S. M, Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Library.* 2012. №8. 49 p.
7. Irwin R. S., Cynthia T., Zelman Lewis S., Diekemper R. L., Gold M. Overview of the Management of Cough. Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2014. №146. P. 885-889.
8. Gairola S., Gupta V., Bansal P., Singh R., Maithani M. Herbal antitussives and expectorants – a review. *International journal of pharmaceutical sciences review and research.* 2010. Vol.5, №2. P. 5-9.
9. Алексєєв І., Діброва А. Хвороби: симптоми та лікування. Велика енциклопедія народної медицини. Донець: Глорія Трейд, 2009. 724 с.
10. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. Львів, 2019. 255 с.
11. Singh, S.; Ali, S.; Singh, M. Biological screening of plants extract showing hypoglycaemic and woundhealing properties: *Capparis zeylanica* and *Primula denticulata*. *Am J Phytomed Clin Ther.* 2014. №12. P. 1338-1345.

12. Colombo P.S., Flamini G., Christodoulou M.S., Rodondi G.; Vitalini, S., Passarella D., Fico G. Farinose alpine Primula species: Phytochemical and morphological investigations. *Phytochemistry*. 2014. №98. P. 171-181.
13. Liu T.J., Zhang C.Y., Yan H.F., Zhang L., Ge X.J., Hao G. Complete plastid genome sequence of *Primula sinensis* (Primulaceae): structure comparison, sequence variation and evidence for accD transfer to nucleus. *Peer J*. 2016. URL: <https://doi.org/10.7717/peerj.2101>.
14. Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакол. та лік. токсикол.* 2012. Т. 30, № 5. С. 99-106.
15. Marchyshyn, S.M., Sinichenko, A.V. Investigation of phenolic compounds about ground organs of cultivated species genus Primula L. *The Pharm Innov J*. 2016. Vol. 5. №10. P. 38-42.
16. Яковенко В.К. Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук Харків 2015 с. 41.
17. Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Н. І. Гудзь Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури) Фітотерапія. Часопис,
18. №4,2014, С. 77-82.
19. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л. І. Вишневська // Вісн. фармац. – 2008. – No 4. – С. 33-38.
20. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. N23. P. 59-65.
21. Azwanida N.N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. V.4, N3. 6 p

22. WHO guidelines on good herbal processing practices(GHPP) for herbalmedicines. Traditional and Complementary Medicine, Service Delivery and Safety Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2016. 57 p.

23. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики: автореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / О. І. Оношків. – Львів, 2013. – 20 с.

24. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул «Уролесан»: ав-тореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:03. – Стандартизація і ор-ганізація виробництва лікарських засобів / М. Б. Чубка. – Х., 2012. – 21 с.

25. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. канд. фарм. наук: спец. 15:00:01

26. – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Х., 2009. – 23 с.

27. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження ком-бінованого стоматологічного гелю: автореф. дис... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / С. М. Ролік. – Львів. – 2009. – 22 с.

28. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: авто- реф. дис.... доктора фарм. наук: спец. 15.00.01 – Технологія ліків, органі- зація фармацевтичної справи та судова фармація / Баранова І. І. – Х., 2011. – 43 с.

29. Farjadmand F., Khanavi M., Eftekhari M. et al. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi*. L. fruits. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2018. N5. P. 55-61.

30. Nur Aqilah Kamarudin, Masturah Markom, Jalifah Latip. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016.

31. Wrona O., Rafin ska K., Mozen 'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. *Journal of AOAC international*. 2017. V.100, N6. P. 1624-1635.

32. Гойко І.Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії / Гойко І.Ю. // Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій: матеріали третьої Міжнародної науково–практичної інтернет–конференції. – Полтава, 15–16 травня 2014 р. – Полтава, 2014. - С. 102-105

33. Шалата В.Я., Сур С.В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. N 2. С. 111-115.

34. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy –solvent selection and extraction method study. 5p. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533b0.pdf>

35. Azmin S.N.H.M., Yunus N.A., Mustaffa A.A., Wan S.R. Alwi, Chua L.S. A framework for solvent selection based on herbal extraction process design. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. P. 25-34.

36. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their by products: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017. V.16. P. 295-315

37. Łęska B., Michalak I., Roj E. et al. Supercritical fluid applications. *Zizović*. 2016. 182 p

38. Rahmana Putra N., Hazim Abdul Aziz A., Nian Yian L. et al. Optimization of supercritical carbon dioxide and co-solvent ethanol extraction of wasted peanut skin using response surface methodology. 2018. 6 p. URL: <https://doi.org/10.1051/mateconf/201815602005>

39. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2017. N 5.P. 336-340.

40. Bernardo-Gil M.G., Roque R., Roseiro L.B. et al. Supercritical extraction of carob kibbles (*Ceratonia siliqua* L.). *The Journal Supercritical Fluids*. 2011. N59. P. 36-42.

41. Promila, Sushila Singh Applications of green solvents in extraction of phytochemicals from medicinal plants: A review. *The pharma Innovation Journal*. 2018. N7. P. 238-245.

42. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів / М. М. Васенда // Фармац. час. – 2013. – № 4. – С. 143-147.

43. Kundu S.K., Chatterjee S., Gupta A.S. Pharmacognostic evaluation and determination of appropriate methodology for extraction of important bioactive compounds of *Aerva sanguinolenta* leaves. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*. 2015. V.2, N4. P. 11-20. Ta Soria A.C., Villamiel M. Effect of ultrasound on the technological properties and bioactivity of food: a review. *Trends in Food Sci. Technol*. 2010. N21. P. 323-331.

44. Боровков С.О. інтенсифікація процесу екстрагування рослинної сировини із застосуванням вібраційного впливу автореферат Спеціальність 05.18.12 – процеси та обладнання харчових, мікробіологічних та фармацевтичних виробництв, Донецьк, 2010 р с 21

45. Дем'яненко Д. В. Вивчення процесу екстракції коренів *Berberis vulgaris* зрідженими газами / Д. В. Дем'яненко // Фітотерапія. - 2011. - № 3. - С. 62- 66

46. Зилфикаров И.Н. Сравнительное фитохимическое исследование эфирного масла и сверхкритического флюидного CO₂ экстракта из листьев эвкалипта прутовидного / И.Н.Зилфикаров, А.М.Алиев // Сверхкритические Флюиды: Теория и практика. - 2008. - Т.3, № 2. - С.43- 51.

47. Chunjian Zhao, Zhicheng Lu, Chunying Li et al. Optimization of Ionic Liquid Based Simultaneous Ultrasonic-and Microwave-Assisted Extraction of Rutin and

Quercetin from Leaves of Velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) by Response Surface Methodology. *The Scientific World Journal*. 2014. V.2014. 11 p.

48. Popov V.G., Khabarov S.N., Kadochnikova G.D., Poznyakovsky V.M.Improvement of the methods of extraction of plant raw materials. *International journal of applied engineering research*. 2017. V.12, N 15. P. 5411-5419.

49. May H. Mohammad Study the effect of cold and hot water extracts of parsley plant *Petroselinum crispum* on the growth of some enterobacteriaceae. *Journal of Al-Nahrain university*. 2014. V.17, N 1. P. 148-154.

50. Андрійчук Я.Р. розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних Київ 2016 р 170 с.

51. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. М. А. Ежнед, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // *Фармацевтичний часопис*. - № 2. – 2015. – С. 130-135.

52. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М. О. Казарінов, М. Ф. Штейнгарт, Р. О. Пашнева [та ін .] // *Фармаком*. – 2005. – № 2/3. – С. 18– 24

53. Гуреева С.М., Лукашів О.І., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178-183.

54. Azmin S.N.H.M., Yunus N.A., Mustaffa A.A., Wan S.R. Alwi, ChuaL.S.A framework for solvent selection based on herbal extraction process design. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. P. 25-34.

55. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their by products: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017. V.16. P. 295-315

56. Łęska B., Michalak I., Roj E. et al. Supercritical fluid applications. Zizović. 2016. 182 p
57. Rahmana Putra N., Hazim Abdul Aziz A., Nian Yian L. et al. Optimization of supercritical carbon dioxide and co-solvent ethanol extraction of wasted peanut skin using response surface methodology. 2018. 6 p. URL: <https://doi.org/10.1051/mateconf/201815602005>
58. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2017. N 5. P. 336-340.
59. Bernardo-Gil M.G., Roque R., Roseiro L.B. et al. Supercritical extraction of carob kibbles (*Ceratonia siliqua* L.). *The Journal Supercritical Fluids*. 2011. N 59. P. 36-42.
60. Promila, Sushila Singh Applications of green solvents in extraction of phytochemicals from medicinal plants: A review. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. N 7. P. 238-245
61. Денис А.І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 1. С. 58-62.
62. Sisodiya M.H., Saudagar R.B. Review on immediate release drug delivery systems. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2018. V.7, N 4. P.539-561.
63. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников, К. Жемерова, О. Соловійов, Н. Тахтаулова.
64. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>
65. Jujjuru Naga Suresh Kumar, Raghavendra Kumar Gunda. Design, formulation and evaluation of pravastatin fast dissolving tablets. *Pharm Methods*. 2018. N 9. P. 15-22.

66. Durga Prasad Patel Establishment of rice husk by-product as pharmaceutical excipients. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V.7, N7. P. 1790-1820. URL: doi: 10.20959/wjpr20187-11722

67. Tasneem Sh., Ratnamala K.V. Formulation and evaluation of metformin hydrochloride immediate release tablets by using low-density excipients. *International journal of pharmacy and pharmaceutical research*. 2017. V.11, N1. P. 117-134.

68. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А., Юр'єва О.О. Використання компактування при виробництві таблеток. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. Вип. XXI, № 2. С. 118-127.

69. Beringhs A.O., Souza F.M., Campos A.M., Ferraz H.G., Sonaglio D. Technological development of Cecropia glaziovii Snetl. extract pellets by extrusion-spheronization. *Brazilian journal of pharmacognosy*. 2013. V.23.P. 161-168. Mohd Abdul Hadi Raghavendra Rao, N. G., Srinivasa Rao A., Tayyaba Mahtab, Sayeeda Tabassum. A review on various formulation methods in preparing colon targeted mini-tablets for chronotherapy. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2018. V.8, N 3. P. 158-164.

70. Gavin P.A. Advances in solid dosage form manufacturing technology Philosophical transactions of the royal society Mathematical, physical and engineering sciences. 2007. URL: doi: 10.1098/rsta.2007.0014

71. Abu T.M. Serajuddin. The future of tableting technology. *Journal excipients and food chem*. 2014. V.5, N 1. P.1-4.

72. Narayan Goswami S., Mani R. Nareda, Ghadge, M. Garg Sh. Fast dissolving tablet- benevolence for the society. *Journal of environment and life sciences*. 2018. V.3, N 1. P. 5-16.

73. O'Reilly Beringhsa A., Santos Fonseca A. B., Machado De Campos A., Sonagliob D. Association of PLGA microspheres to carrier pellets by fluid bed coating: a novel approach 1 towards improving the flowability of microparticles. 15

74. Chan Seem T., Rowson N. A., Ingram A. Twin screw granulation – a literature review. *Powder Technology*. 2015. 59 p.

75. Melzig S., Niedbalka D., Schilde C. et al. Spray drying of amorphous ibuprofen nanoparticles for the production of granules with enhanced drug release. *Physicochemical and Engineering Aspects*. 2018. V.536. P. 133-141.

76. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження / О. П. Півень, Г. Д. Сліпченко // [*Фармацевтичний журнал*](#). - 2012. - № 4. - С. 23-26 .

77. В. Л. Шевіна 1, Н. В. Хохленкова 2, М. І. Борщевська Обґрунтування технології виробництва таблеток для лікування сечокам'яної хвороби Ліки України 1 (34). 2018 С. 42-46

78. А. С. КухтенкоА–D, Е. В. Гладух Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования экспериментаАктуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171

79. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії : автореф. дис.

80. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2013. 24 с.

81. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобівт. А. Грошовий, М. Б. Демчук, Н. М. Белей, Ю. В. Найда, Б. В. Павлюк . *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2 С 101-109

82. Обґрунтування вибору антиадгезійних компонентів у складі шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастоїО. О. Чумак, Є. А. Безрукавий Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28) С. 286-291

83. Белей С.Я. Грошовий Т.А., Белей Н.М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. *Фармацевтичний часопис*. 2018.

84. № 3. С.37-44.

85. Ширко А.Ю., Будняк Л.І., Васенда М.М., Покотило О.О., Бердей І.І. Дослідження асортименту відхаркувальних фітопрепаратів: матеріали V Міжн. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 26 листопада 2020 р. Харків НФаУ. 2020. С. 516.