

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

Випускна кваліфікаційна робота  
на тему

**Фармацевтична розробка крему з екстрактом  
листя ліщини звичайної**

Виконав: здобувачка вищої освіти 3 курсу, БІБ  
напрямку підготовки (спеціальності)  
22 Охорона здоров'я  
(шифр і назва напрямку підготовки, спеціальності)  
226 «Фармація, промислова фармація»  
(назва освітньої програми)

**Яшник Н.В.**

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

Рецензент : к.фарм.н., доцент, Підченко В.Т.

Київ – 2024

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
1.1. Проблеми лікування варикозного розширення вен	12
1.2. Лікувальні властивості екстракту ліщини звичайної	16
Висновки до розділу 1.....	20
РОЗДІЛ 2. ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	21
2.1. Вибір загальної методології досліджень.....	22
2.2. Характеристика об'єктів дослідження.....	24
2.4. Фармако-технологічні методи дослідження.....	26
Висновки до розділу 2.....	28
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРЕМУ	29
3.1. Обґрунтування складу основи для крему.....	30
3.2. Вивчення фармако-технологічних та реологічних властивостей розробленого крему...	35
Висновки до розділу 3.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	40

**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

Yashnik N.V. «Pharmaceutical development of a cream with an extract of leaves *Sorylus avellana*»

**Department of Drug Technology**

**Scientific supervisor:** Koziko N.O.

**Keywords:** varicose veins, plant extract

**Introduction.** Varicose veins is one of the diseases that have been known to mankind for a long time. It confirm, in particular, the excavations of the Mastaba burial in Egypt (1595–1580 BC), where a mummy with signs of postmortem treatment was found venous trophic leg ulcer. According to the figurative expression of J. Van der Stficht (1996), varicose disease became "mankind's payment for the possibility of direct days". Varicose veins of the lower extremities - spread excessively - rush in all countries of the world. B.V. Petrovsky notes that patients with varicose veins of the lower extremities make up 1–4% of patients surgical inpatients. According to the Ukrainian Symposium on current affairs by phlebology, varicose veins are observed in 15–17% population of the country. E. Kuzin notes that varicose veins lower extremities suffer, on average, 12–15% of the population of Europe and USA. According to many, both domestic and foreign authors the difference in the incidence of this pathology, depending on the regions planet, is from 10 to 30%. It should be noted that the disease is more common in individuals young, of working age. Women are mainly affected. According to of the latest surveys of the population of Ukraine, conducted by named after O.O. Shalimova, among patients with varicose veins, 72.7% were women and 27.3% men, and 68% were patients under the age of 40. Varicose veins due to the progressive course are frequent the cause of severe complications (thrombophlebitis, phlebothrombosis, postthrombophlebotic syndrome, trophic ulcers of the lower extremities, etc.) that reduce work capacity and lead to disability.

**Materials and methods.** Varicose veins cause aesthetic discomfort and trophic changes tissues of the lower extremities, contributes to the development of varicothrombophlebitis and thromboembolisms, which pose a danger to the health of the mother and the fetus.

The high frequency of varicose veins in pregnant women is explained by the occurrence during the gestation period, a number of contributing factors. These include: increase mass of circulating blood, cardiac output, increased venous pressure, slowing down the speed of blood flow in the veins, hormonal changes organism, changes in microcirculation and hemostasis. Varicose veins complicate pregnancy, childbirth and postpartum period. In women with varicose veins, it is high frequency of early toxicosis and gestosis (10%), chronic hypoxia of the fetus (10%), pathology of the umbilical cord (26%), untimely outflow of amniotic fluid (24%), labor weakness (15%), postpartum bleeding (18%), and pathology the veins of the small pelvis become the cause of chronic pain in the following years life.

**Results.** Phytotherapy, or herbal medicinal treatment origin is one of the important directions of therapy, widely used in the treatment of various diseases. Phytotherapy is used and as an independent type of treatment, and as an auxiliary in a complex with other medicinal products. Phytotherapeutic drugs are especially effective in the treatment and prevention of chronic diseases. The modern doctor certainly needs to use it in your medical practice of phytotherapy, navigate the flow of phytotherapeutic literature, know the basic concepts and principles of this discipline. When patients use medicines on their own of plant origin, special attention should be paid to potent and poisonous medicinal plants, as well as to take into account the peculiarities of use, side effects and contraindications.

**Results.** Many books, handbooks, monographs are devoted to medicinal plants, the authors of which are botanists, pharmacists, medical workers, etc. The first, as a rule, pay special attention to the description plants, places of their growth, methods and terms of harvesting raw materials, more concisely - chemical composition and quite schematically indicate their use. The authors of the medical profile, on the contrary, characterize diseases, methods of their treatment and schematically - chemical composition and methods of obtaining medicinal forms.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Варикозна хвороба є поліетіологічним захворюванням венозної системи, яка зустрічається у близько 30 відсотків населення. Згідно з офіційною статистикою міністерством охорони здоров'я України відмічається збільшення поширеності варикозного розширення вен постійно зростає [2]. Проблема варикозного розширення вен нижніх кінцівок у жінок, за різними даними авторів, спостерігається у 2–30 % пацієнтів. Більш як у половини хворих захворювання виникає під час надмірного навантаження і становить 4,6 % із всієї венозної патології. Високий ризик росту ускладнень при не наданні своєчасного лікування (до 9 %), найважчим ускладненням є утворення тромбів. Сумний факт, що смертність від таких ускладнень коливається від 0,22 до 1,6 на 10 тисяч випадків захворюваності. У хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок приблизно 50 % може спостерігатися прогресування даного захворювання. Частіше вражається басейн великої вени порівняно з малою підшкірною веною у відповідному співвідношенні 3:1, а в 15 % випадків – у поєднанні [10]. Консервативна терапія пропонує хірургічне втручання, що є травматичним рішенням для пацієнта і незавжди виправданим, а тому на даний час немає остаточної думки щодо використання венотоніків в цілому. Розширення асортименту ефективних та сучасних засобів на рослинній основі спонукає вітчизняних науковців до розробки нових фітозасобів для лікування та профілактики даної патології.

*Об'єкти дослідження:* Со2 екстракт ліщини звичайної.

*Предмет дослідження:* склад та технологія венотонізуючого крему.

**Мета і задачі дослідження.** Метою нашої роботи є обґрунтування складу з урахуванням сучасних досліджень та розробок для удосконалення технології крему венотонізуючої дії. Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

- дослідити і узагальнити останні літературні дані щодо венотонізуючої терапії;

- провести фармако-технологічні дослідження основи для крему;
- теоретично й експериментально обґрунтувати склад і розробити технологію крему;
- провести дослідження щодо встановленню основних якісних показників якості крему.

**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 можуть бути базисом для розширення асортименту нових вітчизняних засобів венотонізуючої дії.

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

**Публікації.** За темою досліджень опубліковано тези доповідей у збірнику тез доповідей Наукової конференції (Харків, 2023 рік).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Проблеми лікування варикозного розширення вен

Варикозна хвороба одне з захворювань, яка здавна відомих людству. Це доводять, безросередньо, розкопки гробниць Мастаби в Єгипті, де було знайдено древню мумію з визначеними ознаками лікування венозної трофічної виразки гомілки. За визначенням, варикозна хвороба стала сваєрідною платою людства за прямоходіння. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок – розповсюджене зайворювання в усіх країнах світу. Вітчизняні вчені констатують, що пацієнти з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок складають приблизно 1–4% хворих з хірургічним втручанням. За даними закордонних вчених варикозне розширення вен фіксується у 15–17% населення країни. Флебологи стверджують, що варикозним розширенням вен нижніх кінцівок хворіють, приблизно, 12–15% європейського та американського населення. За даними різних авторів розбіжність захворюваності на цю патологію, в залежності від місцезнаходження, складає від 10 до 25 %. Слід зазначити, що існує тенденція збільшення захворюванності у осіб молодого, працездатного віку.



Більш за всіх хворіють жінки. За останніми даними українських досліджень серед хворих варикозною хворобою було 62,8% жінок та 26,4% чоловіків, причому більшість склали хворі віком до 40 років. Захворювання вен завдяки

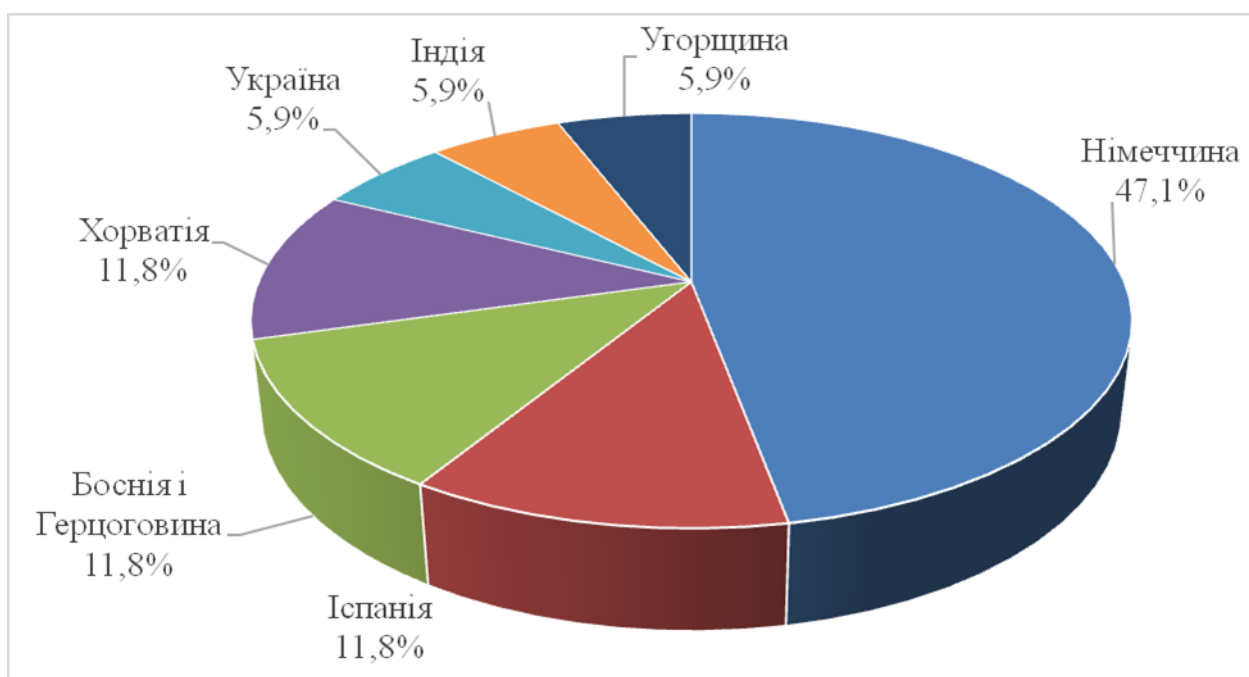


збільшення кількості є частою причиною важких ускладнень (флеботромбоз, тромбофлебіт, трофічні виразки нижніх кінцівок посттромбофлебетичний синдром та ін.) що позбавляють працездатності та призводять до інвалідності.



Венотоніки впливають на важливі патофізіологічні механізми, які з декотрими застереженнями можна визначити як макроциркуляторний і мікроциркуляторний. Макроциркуляторні зміни пов'язані із зниженням пружно-еластичних властивостей стінок вен з подальшим ушкодженням клапанів, що викликає відомі гемодинамічні порушення – рефлюксу крові й венозної гіпертензії. Більшість мікроциркуляційних реакцій, що утворюються венозною гіпертензією, в наслідок чого розвивається мікроангіопатія. Венотоніки суттєво впливають на макроциркуляцію. Механізми дії венотоніків на стінки вени а потім і на клапанний апарат сумовані. Засоби, які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Дослідження фармацевтичного ринку венотоніків за виробниками представлений на діаграмі 1.1



Доведено, що при певному дозуванні венотоників можуть підвищуватися пружно-еластичні характеристики венозної стінки за рахунок впливу на це гормонально-залежного механізму. Є певна радикальна відмінність, що відноситься до реалізації останнього. Так, діючі речовини з листя ліщини з літературних джерел свідчить про можливість підвищення і пролонгації тропності венозної стінки до дії гормонів. Екстракт листя ліщини виступає як агоніст венозних адренергічних рецепторів. Найбільш висока афінність до венозної стінки доведена для листя ліщини порівняно з конським каштаном.

Ураховуючи сучасні літературні дані, можливо зробити загальний висновок, що первинне ушкодження венозної стінки при варикозному розширенні вен є наслідком лейкоцитарно-ендотеліальної реакції, перспективність застосування екстракту ліщини на даний час оцінюють, насамперед, на основі їх впливу на цей процес. Так, на основі багатьох експериментальних дослідженнях, а також у ході певних клінічних досліджень було представлено значне пригнічення лейкоцитарно-ендотеліальної реакції під впливом діючих активних речовин з ліщини звичайної. Окрім того, виявилось, що остання достаменно збільшує толерантність усіх венозних клапанів до варикозного розширення вен.

## 1.2. Перспективи застосування ліщини звичайної

Активні речовини ліщини звичайної знижують значну активність лізосомних ферментів, відновлюючи безпосередню рівновагу яка утворюється між синтезом і розпадом різних видів полісахаридів, знижуючи тим самим проникність капілярних стінок, і як наслідок запобігаючи розвитку при тривалому застосуванні набряку. Таким чином, біогенні речовини ліщини звичайної сприяють захисту ендотелію від шкідливого впливу та пошкодження і здійснює ендотелійпротекторний вплив, що говорить про перспективність застосування з патофізіологічним обґрунтуванням.

Механізм проти набрякової, протизапальної, венотонізуючої та антиоксидантної дії екстракту ліщини звичайної, до складу якого, входять флавоноїди (кверцетин і похідні кемпферола), проантоціаніди, стероли, кумарини тощо, є багатоплановим.



Під час запалення, а також на етапі стазу крові гарантовано розвивається стійка гіпоксія венозного ендотелію, В результаті знижуються процеси окисного фосфорилування в мітохондріях, що, насамперед, знижнює синтез продукції аденозинтрифосфату. Це призводить до каскаду ланцюгових метаболічних подій, а саме неконтрольоване вивільнення простагландинів і активації фактора тромбоцитів, що призводить до активації та адгезії нейтрофілів. Усі ці процеси призводять до розвитку набряку.



Протинабряковий ефект екстракту ліщини звичайної реалізується через стабілізацію мембранної стінки і значного зниження патологічної активації ендотеліальних клітин. Біогенні речовини з ліщини звичайної запобігають зниженню концентрації АТФ. Головну роль відіграє здатність екстракту ліщини звичайної знижувати активацію та агрегацію нейтрофілів, і тим самим створювати антигістамінний та антисеротоніновий ефекти. Екстракт ліщини звичайної гарантовано пригнічується активність найважливіших лізосомних ферментів, еластази і гіалуронидази, відновлювати баланс між синтезом і руйнуванням протеогліканів у бік синтезу, тим самим зміцнюючи стінку капілярів і запобігаючи загущенню рідкої частини плазми крові. Здатність біогенних речовин з екстракту ліщини покращує проникність плазмалімфатичного бар'єру, що призводить до гарного відведення лімфи.



Як стверджують літературні джерела екстракт ліщини показує позитивний протизапальний ефект, тим самим зменшуючи запальний процес. При цьому знижується переміщення лейкоцитів. Зменшується адгезія нейтрофілів і

пригнічується вивільнення медіаторів запалення. Вищезазначена характеристика дає можливість знижувати активність ферментів, шляхом захисту внутрішньої стінки ендотелію і сусідні тканини від постійного пошкодження і гальмує процеси запалення. Активні речовини ліщини звичайної знижує активність ферментів, які при гіпоксії тканин утворюються у достатній кількості, руйнує фосфоліпідну частину клітинних мембран і запускає ланцюгову реакцію утворення великої кількості медіаторів запалення, тим самим здійснюється потужний протизапальний, а й антиоксидантний ефект.

### **Висновки до розділу 1**

1. Аналіз літературних джерел щодо розширення проблематики варикозного розширення вен та пошук нових речовин рослинного походження для лікування та особливо профілактики і розширення лінійки засобів вітчизняного виробництва.

2. Доведена перспективність застосування екстракту ліщини при патології варикозного розширення вен.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### 2.1. Вибір загальної методології досліджень

Розробка складу та технології емульсійного крему в умовах аптеки виготовлення базується на стандартних технологічних та фізико-хімічних дослідженнях.

При розробці складу лікарського препарату екстемпорального виробництва використовували наступні обрани як діюча речовина екстракт ліщини звичайної . Для приготування емульсійної основи було запропоновано використати рослинну жирну олію – мигдалеву. В якості емульгатора був обраний прантаквант. Обрані компоненти за якісними та кількісними показниками відповідали вимогам нормативної документації.

Ефективність косметичного крему місцевої дії залежить від цілого комплексу взаємопов'язаних факторів, найважливішими з яких є спроможність активного інгредієнту оптимально впливати на уражені ділянки. Саме тому, при створенні нових і вдосконаленні існуючих МКЗ першочерговими завданнями є пошук ефективної і безпечної активної субстанції та, що не менш важливо, вибір допоміжних речовин та розробка основи-носія.

#### 2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Олія мигдалева жирна олія, яка складається головним чином з гліцеридів лінолевої та пальмітинової кислот. Європейська фармакопея описує олію мигдалеву, яку отримують метором холодного пресування з достиглого насіння двох різновидів мигдалю звичайного (солодкого і гіркого) – *Amygdalus communis*, var *D.C.* і *Amygdalus dulcis* або їх суміші. Для зменшення процесу окислення додають відповідний антиоксидант. Ще можна використовувати обрану олію як продукт, отриманий віджиманням насіння *Prunus amygdalus* Batsch (рід *Rosaceae*).

Олія мигдалева представляє собою прозора жирна рідина, блідо- жовтого кольору або жовтого кольору, без запаху, із приємним олійним кісточковим смаком; особливість, що не висихає на повітрі; не застигає при мінусових температурах, а при цьому лишається прозорою і рідкою.

Олія мигдалева характеризується: Тсамозайм – 320 °С, Тпл – 18 °С, густина – 0,910–0,915 г/см<sup>3</sup>, кислотне число – не більше 2,0, йодне число 95-105, число омилення – 190-200. Олія мигдалева дуже добре змішується із хлороформом або ж етером; дуже добре розчинна в безводному спирті.

Олію гарно себе зарекомендувала в якості розчинника: у педіатричній практиці (ніжний проносний засіб у формі емульсії), для виробництва розчинів і суспензій (для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій), для виробництва назальних спреїв і для місцевого застосування на шкірі. Олію можна стерилізувати при 150 °С протягом однієї години. Це стабільний продукт, який не прогіркає протягом тривалого часу. Зберігати в добре закритій тарі в прохолодному, сухому, захищеному від світла місці.

Гідрофільні неводні розчинники (ГНР)

Пропіленгліколь. (ПГ). (RS)-пропан-1,2-діол. (ДФУ).

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

М.м. 76,1

В'язка, прозора, безбарвна гігроскопічна рідина, без запаху, пекучого смаку. Змішується з водою і спиртом. Температура кипіння 184-189 °С. Густина 1,0340-1,0380 г/см<sup>3</sup>. Змішується з водою, спиртом етиловим у всіх співвідношеннях. Не змішується з жирними оліями. Показник заломлення 1,4320-1,4330. Застосовується у виробництві МЛФ як компонент основ.

Гліцерин. Пропан-1,2,3-триол. (ДФУ).

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

М.м. 92,1

В'язка, липка на дотик, прозора, безбарвна, солодкого смаку, без запаху рідина. Температура кипіння 290 °С; показник заломлення – 1,4740. Змішується в будь-яких співвідношеннях з водою, етанолом, метанолом, ацетоном, нерозчинний у хлороформі і ефірі, розчинний в їх сумішах з етанолом. Поглинає вологу з повітря (до 40 % за масою). При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло і відбувається контракція (зменшення об'єму).

Гліцерин використовується як пом'якшувач для шкіри, допоміжна речовина у технології медичних та косметичних кремів, мазей, супозиторіїв, компонент емульгаторів.

Макрогол 400. Поліетиленоксид 400. (ДФУ).

H-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH

n = 8-10

М.м. 375-450

Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна рідина, дуже гігроскопічна зі слабким характерним запахом. Змішується з водою, легко розчинний у спирті, ацетоні і хлористому метилени, практично нерозчинний в жирних оліях і мінеральних маслах. Густина 1,120. рН 5 % водного розчину 5,0-7,5. Вміст води не більше 2 %. Широко застосовують у фармацевтичній практиці як компонент основ для МЛФ.

Диметилсульфоксид. (ДМСО). (ДФУ).

C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS

М.м. 78,1

Безбарвна, прозора, масляниста рідина зі специфічним запахом. Змішується з водою і спиртом етиловим 96 %.

Присутність ДМСО, як сильного розчинника, підвищує розподіл ЛР в тканинах, поліпшуючи їх penetрацію.

ДМСО має протизапальну, анальгезуючу, антибактеріальну, антиалергічну активність, що пояснює його застосування при багатьох захворюваннях.

Емульгатори

Як емульгатори були обрані широко розповсюджені у фармацевтичній промисловості ПАР, які відрізняються значенням показника ГЛБ. В залежності від цього, в дослідженнях емульгатори використовували як окремо, так і в комбінації.

Стеаринова кислота - октадеканова кислота, одноосновна насичена карбонова кислота аліфатичного ряду. (Ph. Eur.).

C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>

М.м. 284,48

Білого кольору кристали, нерозчинні у воді, розчинні у диетиловому ефірі.

Широко застосовується у фармацевтичній та косметологічній практиці як компонент основ для МЛФ. ГЛБ дорівнює 13,4; відноситься до неіоногенних емульгаторів 1-го роду.

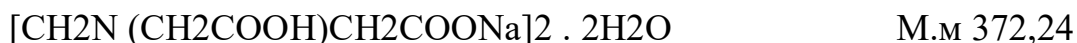
Полісорбат-80. Твін-80. (ДФУ) – складний ефір олеїнової кислоти і поліоксиетилювання сорбітану.

Рідка речовина від лимонного до бурштинового кольору, слабого запаху і гіркої смаку, розчинна у воді та органічних розчинниках. Синтетичний емульгатор. Застосовується як солюбілізатор і стабілізатор у суспензіях, емульгатор для отримання емульсій типу м/в. ГЛБ дорівнює 15.



### Стабілізатори

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти. Трилон Б. (ДФУ).



Білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді, не розчинний в органічних розчинниках. Не гігроскопічний, стійкий при зберіганні як в сухому стані, так і у вигляді розчинів.

### Нейтралізуючі агенти

Триетаноламін 2,2',2''-нітрилотриетанолу (ДФУ).



Безбарвна, в'язка, дуже гігроскопічна рідина, під дією повітря й світла набуває коричневого забарвлення. Змішується з водою, ацетоном, 96 % спиртом, гліцерином, метанолом. Водний розчин має виражені лужні властивості. Використовується в косметичній і фармацевтичній промисловості для отримання солей жирних кислот (триетаноламінові мила), як нейтралізатор при виробництві гелів на основі поліакрилових кислот. Проявляє слабкий антимікробний ефект. [1, 2, 12]

## 2.2. Фармако-технологічні методи дослідження

З огляду на основні вимоги, наведені в статті «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» для дослідження стабільності обраних кремових композицій використані параметри опис та стабільність. Оцінювали зовнішній вигляд крему, його колір та однорідність.

Досліджувані зразки кремів екстемпорального виготовлення призначені для зовнішнього застосування. Тому, окрім фармакопейної статті «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» вони повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які ЛЗ для нашкірного застосування».

Також в процесі дослідження кремів була визначена їх стійкість, як один з найважливіших параметрів під час зберігання.

Для визначення колоїдної стабільності крему використовувався метод розшаровування за допомогою центрифугування. Методика такого визначення: по 5 г крему з кожного зразка розміщують в пробірки, переносять в центрифугу. Через

10 хвилин при швидкості обертання центрифуги – 500 об/хв перевіряють вміст пробірок на наявність або відсутність розшарування. У випадку розшарування зразків на окремі компоненти роблять заміри фракцій, які розшарувалися. Після цього пробірки ще раз центрифугують ще 10 хвилин при збільшеній швидкості обертання центрифуги –1000 об/хв. Проводять повторні заміри та визначення, що і на першому випадку. Далі збільшуються оберти до тих пір, поки не спостерігаються розшарування в усіх представлених зразках. За результатами цього дослідження роблять висновки про порівняльну стабільність або нестабільність емульсійних кремів.

Визначення термостабільності базується на розділенні емульсійної системи на окремі фази (олійну і водну) при підвищенні температури.

Методика визначення термостабільності: до пробірок вносять по 10 мл зразків емульсійних кремів, закривають і поміщають в термостат (температура 40- 42°C) терміном на 1 тиждень. Через тиждень зразки поміщають в холодильник (температура 10-12°C) також на 1 тиждень. Після цього зразки витримують протягом 3-х діб при кімнатній температурі.

**Визначення термостабільності емульсійних систем** проводили згідно ГОСТ 29189-91 “Кремы косметические. Общие технические условия”. Для визначення брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і поміщали їх в термостат марки ТС-80М-2 з температурою  $(42,5 \pm 2,5)$  °C на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою  $(6 \pm 2)$  °C і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

**Визначення типу емульсій.** Тип емульсій визначали методами розведення та забарвлення [52].

Метод розведення полягає в тому, що, при внесенні декількох краплин досліджуваного зразка у воду, емульсії різних типів ведуть себе по-різному. Прямі емульсійні системи (типу о/в) швидко утворюють мутний шар навколо внесених крапель, а крупні частки роздрібнюються на менші. Якщо емульсія прилипає до шпателя і майже не розподіляється у воді, утворюючи незмочувані глобули, то вона відноситься до другого типу емульсій (в/о). Проте даний метод є ненадійним:

емульсії II типу можуть частково розподілятися у воді, особливо, якщо вміст водної фази великий, і емульсія містить ПАР. Тому при наближенні до критичної точки інверсії фаз, або у випадку складних емульсій, такий метод не гарантує точних результатів.

Інший метод – забарвлення ліпофільними і гідрофільними барвниками – широко використовується на практиці і дає більш точні результати. У дослідженнях використовували різновидність даного методу, який полягає у забарвленні досліджуваного зразка з наступним мікроскопічним вивченням. З цією метою краплину досліджуваного зразка і краплину розчину барвника (метилового оранжевого) ретельно перемішували і поміщали на предметне скло, яке обережно накривали покривним склом. Враховуючи гідрофільну природу барвника, по забарвленню водної чи олійної фаз зразка робили висновки щодо типу емульсії. В роботі також використовували ще одну різновидність даного методу, що базується на властивостях кобальтових солей (кобальту хлориду) у присутності води забарвлюватися у червоний колір. На фільтрувальний папір, оброблений 20 % розчином кобальту хлориду і висушений, наносили краплю досліджуваної емульсії. Якщо дисперсійне середовище системи водне, то в місці контакту зразка з папером блакитне забарвлення перетворюється на рожеве. Емульсія типу в/о (дисперсійне середовище якої гідрофобне) не викликає змін забарвлення і залишає жирні плями. Однак, при складній композиції емульсій результати цього методу також можуть виявитися неточними. [14]

## Висновки до розділу 2

1. Визначено об'єкти дослідження, які були використані при розробці складу емульсійного крему, наведено їх властивості.
2. Обрано методи експериментальних досліджень, які дозволяють отримати повні та достовірні результати.

### РОЗДІЛ 3

## ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕМУЛЬСІЙНОГО КРЕМУ

Щодо кількості кожного обраного нами компонента, то їх кількість визначали, керуючись даними літератури (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Склад олійної фази емульсійного крему, що розробляється

Компонент	Кількість в складі емульсійного крему	
	%	г / краплі
Олія мигдалева	10	2,5
Кризалідна олія	5	2,5
Олія авокадо	5	2,5
Ефірна олія чабрецю	-	10 крапель
<i>Загальна маса олійної фази</i>	<i>15</i>	<i>7,5</i>

Для створення емульсійної системи був обраний емульгатор плантаквант, який легко емульгується за рахунок ламелярної будови, має унікальну властивість створювати емульсії з високим ступенем поглинання навіть при великому процентному еквіваленті жирної фази. Плантаквант є повністю природнього походження на основі лецитину.

В якості водної фази емульсійної основи використовували гідролат журавлини.

Необхідно було визначитися з кількістю емульгатора, щоб отримати стійкий емульсійну крем.

Для цього були приготовані та досліджені наступні зразки кремів з різним вмістом емульгатора, враховуючи, що мінімальна рекомендована концентрація дорівнює 1% від загальної маси крему, а максимальна – 7%

Таблиця 3.2.

Склади зразків кремів з різним вмістом емульгатора

Складові мульсійного крему	%	Склад №				
		1	2	3	4	5
Олія мигдалева	10	5				
Олію авокадо	5	2,5				
Кризалідна олія	5	2,5				
Ефірна олія абрецю	-	10 крапель				
Плантакват	<i>1-5%</i>	<i>0,5 (2%)</i>	<i>1,0 (4%)</i>	<i>2,0 (6%)</i>	<i>3,0 (8%)</i>	<i>4,0 (10%)</i>
Гідролат журавлини		36,5 мл	35,5 мл	34,5 мл	33,5 мл	32,5 мл
<i>Загальна маса мульсійного крему</i>	<i>100</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>

<i>Стадія I. Приготування олійної фази.</i>	У порцелянову чашку відважують рослинні олії – мигдалеву, кризалідну та авокадо. На водяній бані підігрівують суміш олій, контролюючи температуру термометром. При температурі 60°C додають розраховану кількість емульгатора плантаквант, підігрівують до повного розплавлення емульгатора для отримання прозорої суміші.
<i>Стадія II. Приготування водної фази.</i>	В термостійку підставку за допомогою мірного циліндра відміряють розраховану кількість гідролату журавлини, і підігрівують до температури 50-60°C.
<i>Стадія III. Змішування олійної та водної фази.</i>	Суміш рослинних олій та емульгатора плантаквант переносять до ступки, яка була попередньо підігріта на водяній бані. Швидко додають теплий гідролат журавлини, ретельно перемішуємо (емульгуємо) до повного охолодження і отримання однорідної маси білого кольору.

## 4.1. Дослідження сумісності компонентів крему

### Вивчення стабільності та встановлення терміну придатності опрацьованого крему

Важливим показником якості ЛЗ є термін придатності, тобто час протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних і споживацьких характеристик препарату [14]. При розробці складу нового косметичного ЛЗ термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки всіх закладених в НТД показників якості [21].

З усіх видів упаковки, вживаних для МЛФ у фармацевтичній промисловості, алюмінієва туба з мембраною забезпечує герметичність в процесі тривалого зберігання. Алюмінієві туби є найбільш розповсюдженим видом тари для збереження мазей. Туби стійкі до жирів, не пропускають вологи, слугують перешкодою для кисню повітря і УФ-проміння, перешкоджають мікробній контамінації у процесі користування. Туби з алюмінію мають також великі переваги, пов'язані з конструкцією (формою): процес виробництва, наповнення і закупорювання туб, легко піддаються механізації і автоматизації, крем повністю заповнює їх об'єм і по мірі її використання в туби не проникає повітря, що дає можливість використовувати вміст туби після її розгерметизації не відразу, а по мірі необхідності [14].

Скляна тара також дотепер не втратила своєї актуальності. Вона непроникна для рідин, пару, газів і мікроорганізмів, що вигідно відрізняє скло від полімерів і дозволяє застосовувати його для зберігання більшості ЛЗ [30].

Вивчення стабільності крему проводили на шести серіях кожного препарату, розфасованого в туби алюмінієві по 30 г (ТУ У 25463020-01-98) з внутрішнім лаковим покриттям Расіас 11015-000, а також у банки із дроту жовтогарячого скла типу БДС-10-27,5-ОС-1 або БДС-20-27,5-ОС-1 (ТУ 64-2-239-79) з кришками, що натягуються типу 1,2 (ОСТ 64-2-87-81).

З метою вивчення стабільності розробленого крему були проведені дослідження щодо відповідності її визначеним специфікаційним нормам у процесі зберігання.

Дослідження проводили в умовах прискореного старіння при температурі 40 °С. Тривалість експерименту складала 6 місяців, що дорівнює 2 рокам природного зберігання. Зразки відбирали через кожні 46 діб протягом 6 місяців.

Результати експериментальних досліджень стабільності препарату за умов прискореного старіння показали, що зразки ЛЗ мають прогнозовані стабільні показники протягом 6 місяців зберігання в умовах прискореного старіння при температурі  $40 \pm 2$  °С.

Контроль за стабільністю проводили за такими специфікаційними характеристиками: органолептичні і фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах, рН), середня маса вмісту упаковки, однорідність.

Таким чином, у процесі зберігання розроблений крем залишається стабільним у всіх зразках при дослідженні методом прискореного старіння, що прогнозується як 2 роки при кімнатній температурі.

Методики визначення показників і їх характеристики (межі значень) регламентуються ДФУ та іншими нормативними документами.

### Висновки до розділу 3

1. Обґрунтований вибір діючих компонентів емульсійного крему з урахуванням його застосування. Експериментально обрана концентрація емульгатору природнього походження плантаквант у кількості 7%. Запропонована технологія емульсійного крему для екстемпорального виготовлення з екстрактом ліщини звичайної.

2. На підставі термогравіметричного аналізу вибрана оптимальна температура введення компонентів мазі. Досліджені хімічні та фізичні перетворення під впливом тепла лікарських та допоміжних речовин у складі крему. Встановлена відсутність взаємодії лікарських і допоміжних речовин у кремі.

5. На підставі проведених експериментальних досліджень встановлено, що у процесі зберігання крем залишається стабільним у всіх зразках, що досліджувались протягом 2 років зберігання при температурі від +15 до 25 °С .

Технологія зразків мазей з різним вмістом емульгатора Lanol P наведена в таблиці 3.2.

**Таблиця 3.2.**

**Технологія зразків мазі з різним вмістом емульгатора Lanol P**

<p><i>Стадія Приготування олійної фази.</i></p> <p><i>I.</i></p>	<p>У порцелянову чашку відважують олії – мигдалеву, нагідок та ромашки. На водяній бані підігривають суміш олій, контролюючи температуру термометром. При температурі 60°C додають розраховану кількість емульгатора Lanol P, підігривають до повного розплавлення емульгатора до отримання прозорої суміші.</p>
<p><i>Стадія Приготування водної фази.</i></p> <p><i>II.</i></p>	<p>В термостійку підставку за допомогою мірного циліндра відміряють розраховану кількість води очищеної, і підігривають до температури 50-60°C.</p>



<p><i>Стадія</i></p> <p><i>III.Змішування олійної та водної фази.</i></p>	<p>Суміш рослинних олій та емульгатора Lanol P переносять до ступки, яка була попередньо підігріта на водяній бані. Швидко додають теплу сумі води очищеної, ретельно перемішуємо (емульгуємо) до повного охолодження і отримання однорідної маси білого кольору. До напівохолодженої маси додають краплями ефірну олію лаванди, ретельно перемішуємо.</p>
---	--

Отримані зразки емульсійного крему переносять в баночки для відпуску і використовують для подальших досліджень.

Зразки емульсійних кремів вивчали за показниками згідно методик, викладених в розділі 2: зовнішній вигляд, колір, запах, легкість нанесення, рН, термостабільність, колоїдна стабільність.

Дані результатів досліджень наведені у таблицях 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 та 3.7.

Таблиця 3.3.

**Органолептичні показники якості зразка № 1 з вмістом емульгатора**

**Lanol P 2%**

Показник	Термін зберігання			
	Після приготування	1 доба	2 доби	3 доби
1	2	3	4	5
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком
Запах	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди

Однорідність	Однорідна маса	Маса неоднорідна, спостерігається розшарування та виділення крапельолії на поверхні	Маса неоднорідна, спостерігається розшарування та виділення крапель олії на поверхні	Маса неоднорідна, спостерігається розшарування та виділення крапель олії на поверхні
pH	6,9	Визначення не проводили	Визначення не проводили	Визначення не проводили

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

З даних таблиць видно, що зразок 1 через 1 добу після приготування розшаровується з виділенням крапель олії на поверхні мазевої маси, тому в ньому не проводили визначення рН та виключили його з подальших досліджень.

Таблиця 3.4.

**Органолептичні показники якості зразка № 2з вмістом емульгатора Lanol P 4%**

Показник	Термін зберігання			
	Після приготування	1 доба	2 доби	3 доби
1	2	3	4	5
Колір	Білий з жовти відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком
Запах	Легкий запах олії аванди	Легкий запах олії аванди	Легкий запах олії аванди	Легкий запах олії аванди

Одно- рідність	Однорі- намаса	Одно- іднамаса	Маса неодно- ідна, постерігаєт- ся озшаруван- ня та иділення рапель олії а поверхн- і	Маса неодно- ідна, постерігаєт- ся озшаруван- ня та иділення рапель олії а поверх- і
pH	6,8	6,7	Визнач- ення не провод- или	Визнач- ення не провод- или

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

Таблиця 3.5.

**Органолептичні показники якості зразка № 3з вмістом емульгатора Lanol P  
6%**

Показник	Термін зберігання			
	після приготуван- ня	1 доба	2 доби	3 доби
1	2	3	4	5
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим ідтінком	Білий з овтимвідтінком	Білий з овтимвідтінком
Запах	Легкий апах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди
Однорідніс- ть	Однорідна аса	Однорідна аса	Маса неоднорідна, постерігається озшарування	Маса неоднорідна, постерігається озшарування

рН	6,9	6,8	Визначення не проводили	Визначення не проводили
----	-----	-----	-------------------------	-------------------------

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

В зразках № 2 та № 3 спостерігалися ознаки розшарування через 2 доби спостережень, тому в них також не проводили визначення рН та виключили з подальших досліджень.

Таблиця 3.6.

**Органолептичні показники якості зразка № 4з вмістом емульгатора Lanol P 8%**

Показник	Термін зберігання			
	після	1 доба	2 доби	3 доби
	<b>приготування</b>			
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком
Запах	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди
Однорідність	Однорідна маса	Однорідна маса	Однорідна маса	Однорідна маса
рН	6,9	6,8	6,8	6,6

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

Таблиця 3.7.

**Органолептичні показники якості зразка № 5з вмістом емульгатора Lanol P  
10%**

Показник	Термін зберігання			
	після приготуван ня	1 доба	2 доби	3 доби
1	2	3	4	5
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтимвідтінком	Білий з жовтимвідтінком	Білий з жовтимвідтінком
Запах	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди
Однорідніс ть	Однорідна маса	Однорідна маса	Однорідна маса	Однорідна маса
pH	6,8	6,8	6,7	6,7

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

Зразки № 4 та № 5 залишалися стабільними впродовж 3 діб спостережень. Тому їх було закладено на зберігання у банках жовтогарячого скла з кришкою температури холодильника.

Обрані зразки № 4 та № 5 вивчали за показниками згідно методик, викладених в розділі 2: зовнішній вигляд, колір, запах, легкість нанесення, рН, термостабільність, колоїдна стабільність.

### **Вивчення стабільності зразків мазі в процесі зберігання**

Згідно вимог ДФУ мазі екстемпорального виготовлення потрібно зберігати в прохолодному захищеному від світла місці в добре закупорених банках, тому що при високих і низьких температурах емульсійні мазі можуть розшаровуватися.

Протягом 30 діб проводили дослідження органолептичних показників якості обраних зразків та їх стабільність. Також визначалися показник рН (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

**Показники якості досліджуваних зразків мазей(строк зберігання – 30 діб)**

Показник	Термін зберігання			
	після приготування	10 діб	20 діб	30 діб
1	2	3	4	5
<b>Зразок 4</b>				
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком
Запах	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди
Однорідність	Однорідна маса	Однорідна маса	Однорідна маса	Маса неоднорідна, спостерігається розшарування
рН	6,9	6,7	6,4	Визначення не проводили

1	2	3	4	5
<b>Зразок 5</b>				
Колір	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком	Білий з жовтим відтінком
Запах	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди	Легкий запах олії лаванди

Однорідність	Однорідна	Однорід	Однорідна	Однорідна
	аса	амаса	аса	аса
pH	6,8	6,7	6,7	6,5

Примітка. В таблиці наведені дані трьох досліджень.

Результати досліджень наведені в таблиці 3.8, з яких видно, що в зразку № 4 з вмістом емульгатору Lanol P в кількості 4 % залишався стабільним протягом 20 діб зберігання. Через 30 діб в даному зразку спостерігалися ознаки розшарування, тому визначення pH наприкінці досліджень в ньому не проводили.

Зразок № 5 з вмістом емульгатору Lanol P в кількості 10 % залишався стабільним протягом всього строку спостережень – 30 діб. В ньому не спостерігалось візуальних змін, значення pH суттєво не змінювалось, що дозволяє зробити висновок те, ще компоненти мазі залишаються стабільними.

Таким чином, на підставі проведених досліджень був обраний наступний склад емульсійної мазі з рослинними компонентами для застосування в терапії дерматологічних захворювань, зокрема дерматитів з різними клінічними проявами (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Компонент емульсійного крему	%	Склад № 5
Co2 екстракт ліщини звичайної	5	2,5
Олію нагідок (календули)	5	2,5
Олія ромашки	5	2,5
Ефірна олія лаванди	-	10 крапель
Lanol P	<b>10%</b>	<b>5,0</b>
Вода очищена		32,5 мл
<i>Загальна маса мазі</i>	<i>100</i>	<i>50,0</i>

При обґрунтуванні складу емульсійного крему була запропонована екстемпоральна технологія.

### **Висновки до розділу 3**

1. Обґрунтований вибір діючих компонентів емульсійного крему з урахуванням його застосування.
2. Експериментально обрана концентрація емульгатору природнього походження у кількості 10%.
3. Запропонована технологія емульсійного крему для екстемпорального виготовлення з екстрактом ліщини звичайної.



## 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. Алексеев 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. – № 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. URL: [https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods-](https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods-use-) use-

in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448.

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., Rafinska K., Mozenowski 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. *Запорозький медичний журнал*. 2012. N 2. С. 111-115.

34. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy – a 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. – No 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. Та 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 CO<sub>2</sub> 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 *Petroselinumcrispum* 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. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy –a solvent selection and extraction method study.

5p.URL:

<https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533b0.pdf>

52. 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.

53. 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

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

55. Rahmana PutraN., Hazim Abdul Aziz A., Nian YianL. et al. Optimization of supercriticalcarbon dioxide and co-solvent ethanol extraction ofwasted peanut skin using response surface methodology. 2018. 6 p. URL: <https://doi.org/10.1051/mateconf/201815602005>

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів / М. М. Васенда // Фармац. час. – 2013. – No 4. – С. 143-147.
60. 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.
61. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy –a solvent selection and extraction method study. 5p. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533b0.pdf>
62. 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.
63. 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

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

65. 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>

66. 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.

67. 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.

68. 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.

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

70. 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. N 21. P. 323-331.