

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**фармацевтичний факультет**

**кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему «**ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВКЛЮЧЕННЯ РІДКИХ  
ЕКСТРАКТІВ ДО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК**»

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи  
Фс18(4,5з)-02б

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Інна МОТРЮК

**Керівник:** асистент кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., Євген  
СЕРДЮК

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технології ліків, д.фарм.н., доцент Микола РИБАЛКІН

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармако-технологічних досліджень з розробки складу та технології таблеток з вмістом рослинних екстрактів за модифікованою рідино-твердою технологією, які відповідають параметрам якості за Державною фармакопеею України, що сприяє підвищенню ефективності без виробництва проміжного сухого екстракту.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 41 сторінок, містить 4 таблиці, 1 рисунок, 70 джерел літератури.

*Ключові слова:* рідинно-тверді системи, рослинні екстракти, аронія, глід, шипшина.

## ANNOTATION

The paper presents the results of pharmaco-technological research on the development of the composition and technology of tablets containing plant extracts using modified liquid-solid technology, which meet the quality parameters of the State Pharmacopoeia of Ukraine, which contributes to increasing efficiency without the production of an intermediate dry extract.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, total work volume of 41 pages, contains 4 tables, 1 figures, 70 literature sources.

*Key words:* liquid-solid systems, plant extracts, Aronia melanocarpa, Crataegus leavigata, Rosa canina.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1.....	7
ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЙ ВИКОРИСТАННЯ РІДКИХ ЕКСТРАКТІВ У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК.....	7
1.1 Огляд рідких твердих систем.....	7
1.2. Підходи до розробки рідких твердих систем.....	9
1.3. Допоміжні речовини.....	11
1.4. Переваги та недоліки технології.....	14
1.4. Застосування технології.....	16
ВИСНОВКИ.....	24
РОЗДІЛ 2.....	25
ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1 Вибір загальної методології досліджень.....	25
2.2. Характеристика об'єктів дослідження.....	28
2.3 Характеристика методів дослідження.....	29
РОЗДІЛ 3.....	31
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	31
3.1. Обґрунтування технології.....	31
3.2. Дослідження приготованих таблеток.....	34
ВИСНОВКИ.....	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	42

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GMP - належна виробнича практика

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт; активні фармацевтичні інгредієнти

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЄС – Європейський Союз;

ЛЗ – лікарський засіб;

РТС - рідинно-тверді системи

## ВСТУП

### **Актуальність дослідження.**

Рідкі тверді системи є новою, багатообіцяючою платформою для виробництва твердих лікарських форм з високим вмістом рідини, тобто дисперсії лікарського засобу у відповідному, гідрофільному, нелеткому рідкому носії або рідкому лікарському засобі. Ця технологія вимагає звичайних, але високопористих наповнювачів (носій і матеріал покриття у відповідному співвідношенні), здатних поглинати/адсорбувати рідкі ліки, що забезпечує як хорошу текучість, так і прийнятні властивості компресії.

Цей підхід показав великий потенціал для покращення швидкості розчинення та біодоступності погано розчинних лікарських засобів і був визнаний хорошою альтернативою звичайним, більш складним і дорогим методам. Нещодавно було досліджено різноманітні застосування цієї простої методики, включаючи приготування: таблеток із модифікованим вивільненням, таблеток, що розпадаються для перорального застосування, тверді лікарські форми з рідкими рослинними екстрактами тощо. Ця нова технологія має численні переваги, серед яких найважливіші: простота, економічність, можливість застосування у великомасштабному виробництві та екологічність. Однак це також супроводжується певними проблемами, такими як обмежена застосовність у випадку високо дозованих препаратів.

В цій роботі розглядається нещодавній прогрес щодо потенційних застосувань цієї технології, а також наводяться нові методи на основі рідкої твердої речовини, спрямованих на подальшу підтримку її комерційної застосовності.

**Мета дослідження** — дослідження технологій включення рідких екстрактів до складу таблеток.

**Завданням дослідження** є:

1. Дослідити дані літератури щодо рідких твердих систем.

2. Дослідити склади таблеток, виготовлених за технологією рідких твердих систем.

3. Дослідити отримані таблетки.

**Об'єкт дослідження:** рідкі екстракти аронії, шипшини, глоду, таблетки з вмістом рідких рослинних екстрактів.

**Предмет дослідження** – обґрунтування складу та технології таблеток, виготовлених за технологією рідких твердих систем.

**Методи дослідження.** Використовуються методи фармако-технологічних досліджень за методиками Державної фармакопеї України.

**Практичне значення отриманих результатів** – результати дослідження можуть бути використанні у промисловому випуску таблеток з вмістом рідких рослинних екстрактів.

**Елементи наукових досліджень (за наявності)** – уперше досліджені властивості та запропонована технологія таблеток з рідкими рослинними екстрактами.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, додатків, викладена на 43 сторінках, включає 5 таблиць, 33 джерел літератури.

## РОЗДІЛ 1

# ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЙ ВИКОРИСТАННЯ РІДКИХ ЕКСТРАКТІВ У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК

### 1.1 Огляд рідких твердих систем

Окрім значної кількості погано розчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів, які вже є на ринку, велика кількість препаратів-кандидатів із ліпофільною структурою та низькою розчинністю у воді спрямувала дослідницькі зусилля в останні два десятиліття на розробку різноманітних підходів до формулювання для покращення біодоступності пероральних препаратів [2].

Було розроблено численні підходи, які продемонстрували потенціал для покращення розчинності та швидкості розчинення, включаючи різні методи зменшення розміру частинок активних фармацевтичних інгредієнтів (наприклад, мікронізація АФІ), покращення розчинності АФІ в шлунково-кишкових рідинах (наприклад, складки на основі ліпідів у м'яких желатинових капсулах), модифікація твердого стану АРІ (наприклад, аморфні тверді дисперсії) [3].

Більшість досліджених методів, незважаючи на те, що вони перспективні в лабораторних умовах, вони демонструють дуже складний клінічний потенціал перекладу. Зокрема, виробничі процеси часто є складними та дорогими, вимагають спеціального обладнання та/або спеціальних аналітичних методів для контролю якості, що загалом ускладнює масштабування та часто призводить до низької відтворюваності від партії до партії [4].

Крім того, деякі стратегії формулювання слабо розчинних у воді АФІ включають використання органічних розчинників та/або енергоємних процесів, які значною мірою сприяють викиду вуглецю та викликають

занепокоєння для навколишнього середовища. Створення (аморфних) твердих дисперсій є, наприклад, одним із найбільш часто застосовуваних методів, і, незважаючи на десятиліття інтенсивних досліджень у цій галузі, на ринку все ще існує обмежена кількість продуктів, заснованих на цій технології. Основні причини пов'язані з проблемами фізичної стабільності, а також із виробничими процесами, які зазвичай класифікуються на методи на основі розчинників (наприклад, сушіння розпиленням) і методи плавлення (наприклад, екструзія гарячого розплаву). Важливо відзначити, що проблеми фізичної нестабільності, такі як перетворення активних фармацевтичних інгредієнтів з аморфної форми в кристалічну, можуть бути спровоковані численними факторами, у тому числі пов'язаними з термічним або механічним навантаженням під час виробничого процесу. Незважаючи на те, що було розроблено різноманітні технології виробництва, основними проблемами для більш широкого промислового виробництва твердих дисперсій є все ще складне масштабування, високі температури обробки, високе споживання енергії, використання органічних розчинників і низька відтворюваність процесу [5].

Технологія рідких твердих систем як перспективний, але простий і економічно ефективний підхід для підвищення біодоступності виділялася серед загальноприйнятих більш складних методів і привернула підвищену увагу дослідників протягом останнього десятиліття. Також було досліджено застосування цього підходу не тільки для підвищення швидкості розчинення важкорозчинних ліків, але й для приготування препаратів з модифікованим вивільненням, твердих лікарських форм з рідкими речовинами або рідкими екстрактами рослин.

Далі буде розглянуто можливості різних застосувань рідких твердих систем і проблем їх виробництва в промислових умовах, а також нових рішень для подолання обмежень. Досі в літературі не було повідомлено про повний огляд різних застосувань рідких твердих систем, які включають нові технології, засновані на рідких твердих речовинах.



## 1.2. Підходи до розробки рідких твердих систем

Формування м'яких желатинових капсул, що містять рідку дисперсію важкорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта, є одним із найбільш часто застосовуваних методів підвищення швидкості розчинення ліків і, як наслідок, біодоступності. М'які желатинові капсули також являють собою практично унікальний підхід для приготування твердих лікарських форм з олійними рідкими лікарськими речовинами. Виробництво м'яких желатинових капсул є досить дорогим і вимагає спеціального виробничого обладнання, що ініціювало розвиток нової концепції в 1990-х роках, так званої «технології порошкоподібного розчину» [6].

У цьому методі розглядалося просте змішування розчину слабо розчинного активного фармацевтичного інгредієнта в нелеткому гідрофільному розчиннику або рідкої лікарської речовини з порошком, здатним адсорбувати рідину (наприклад, целюлоза та діоксид кремнію), і утворювати сухий та прийнятно текучий порошок. Порошкоподібні розчини дозволили швидко вивільнити важкорозчинний АФІ, завдяки тому, що АФІ вже знаходиться в розчині, подібно до м'яких желатинових капсул. Хоча було продемонстровано покращені властивості розчинення слаборозчинних у воді АФІ з порошкоподібних розчинів, цій концепції бракувало промислового застосування через обмежену текучість і погану стисливість, тобто стиснення цих складів призвело до явища «вичавлювання» рідини та втрати певну кількість АФІ.

Таким чином, як наступна технологія, рідкі тверді системи передбачали одночасний розгляд характеристик текучості та характеристик стиснення [7]. Хоча було продемонстровано покращені властивості розчинення слабо розчинних у воді АФІ з порошкоподібних розчинів, цій концепції бракувало промислового застосування через обмежену текучість і погану стисливість,

тобто стиснення цих складів призвело до явища «вичавлювання» рідини та втрати певну кількість АФІ.

Рідкі тверді системи були визначені як сухі на вигляд нелипкі суміші рідини та порошку, які мають прийнятну текучість і, одночасно, прийнятні характеристики стиснення. Рідина, тобто рідкий лікарський засіб – це рідкий ліпофільний АФІ або розчин/суспензія слабо розчинного у воді АФІ в нелеткому розчиннику, який змішується з водою. Порошок, який використовується для приготування рідких твердих систем, включає матеріал-носій, який є пористим і здатним поглинати рідину у внутрішні пори, а також адсорбувати додаткову рідину на поверхні частинок, і матеріал покриття, який має високу адсорбційну здатність, дрібні частинки здатний адсорбувати будь-яку надлишкову рідину з поверхні частинок носія, завантажених рідким ліками. Компактні рідкі тверді системи були визначені як таблетки або капсули негайного або тривалого вивільнення, виготовлені з порошку рідких твердих систем та додаткових допоміжних речовин, таких як змащувальна речовина, сполучна речовина, розпушувач, якщо це необхідно. Відповідний патент мав на меті забезпечити застосовність цієї концепції в промислових масштабах, наголошуючи на тому, що певна система носія та матеріалу покриття може утримувати лише певну кількість рідини, зберігаючи при цьому прийнятну текучість та властивості стиснення [7].

Важливим параметром є співвідношення носія до покриття ( $R$ ), яке представляє співвідношення між кількістю матеріалів носія ( $Q$ ) і матеріалів покриття ( $q$ ). Застосовуючи «тест на текучість рідини» для певного значення  $R$ , «коефіцієнт навантаження текучої рідини», що представляє максимальне навантаження рідини, що призводить до прийнятної плинності. Порошок рідкої твердої системи повинен демонструвати рівномірний потік без блокування.

Граничне значення швидкості потоку порошку слід визначати залежно від вимог конкретного обладнання, що використовується для подальшої обробки (машина для таблетування або наповнення капсул). Враховуючи те,

що було визнано, що навіть якщо суміш має гарну текучість, можуть виникнути проблеми під час ущільнення, що перешкоджає її технологічності в промислових масштабах, був запропонований відносно простий метод оцінки сумісності системи LS, який отримав назву «тест на стисливість рідкого твердого тіла». У цьому тесті розглядається визначення конкретного параметра, який є стійкістю до роздавлювання таблетки масою 1 грам, виготовленої шляхом стиснення рідкої твердої системи під тиском стиснення, що призводить до максимальної стійкості таблетки до роздавлювання. Прийнятно стислива домішка має ємкість, що перевищує або дорівнює 20 кг/г, при цьому не повинно спостерігатися видавлювання рідини під час стиснення. «Коефіцієнт навантаження стисливої рідини» розглядає максимальне навантаження рідини, що призводить до прийнятної стисливості, визначеної вищезазначеними критеріями.

Запропоновані математичні рівняння [8] дозволяють розрахувати специфічні параметри рецептури допоміжної речовини, що може додатково полегшити розрахунок оптимальних кількостей для певної системи. Ці рівняння, а також критерії прийнятно стиснутої домішки базувалися на властивостях звичайних допоміжних речовин, таких як мікрокристалічна целюлоза та діоксид кремнію, і повинні бути переглянуті у випадку нових допоміжних речовин зі значно вищою питомою площею поверхні та адсорбційною здатністю [9]. Однак ідея, що лежить в основі запропонованого підходу до формулювання, тобто важливість одночасного врахування як текучості, так і властивостей ущільнення домішок, є надзвичайно важливою для більш широкого застосування технології рідких твердих систем.

### **1.3. Допоміжні речовини**

Підготовка рідких твердих систем передбачає просту процедуру змішування, схематично представлену на рисунку 1.1. У статті [8] детально описано процедуру приготування в ступці за допомогою пестика, і в кількох

дослідженнях було показано, що обладнання зазвичай використовуються для виробництва твердих лікарських форм, такі як процесор з псевдозрідженим шаром [10, 11] або екструдер/сферонізатор, можуть бути використані для виробництва рідких твердих систем [12, 13]. Допоміжні речовини, необхідні для приготування включають: носій, матеріал покриття та рідкий носій (якщо рідкий препарат являє собою дисперсію АФІ у відповідній рідині).

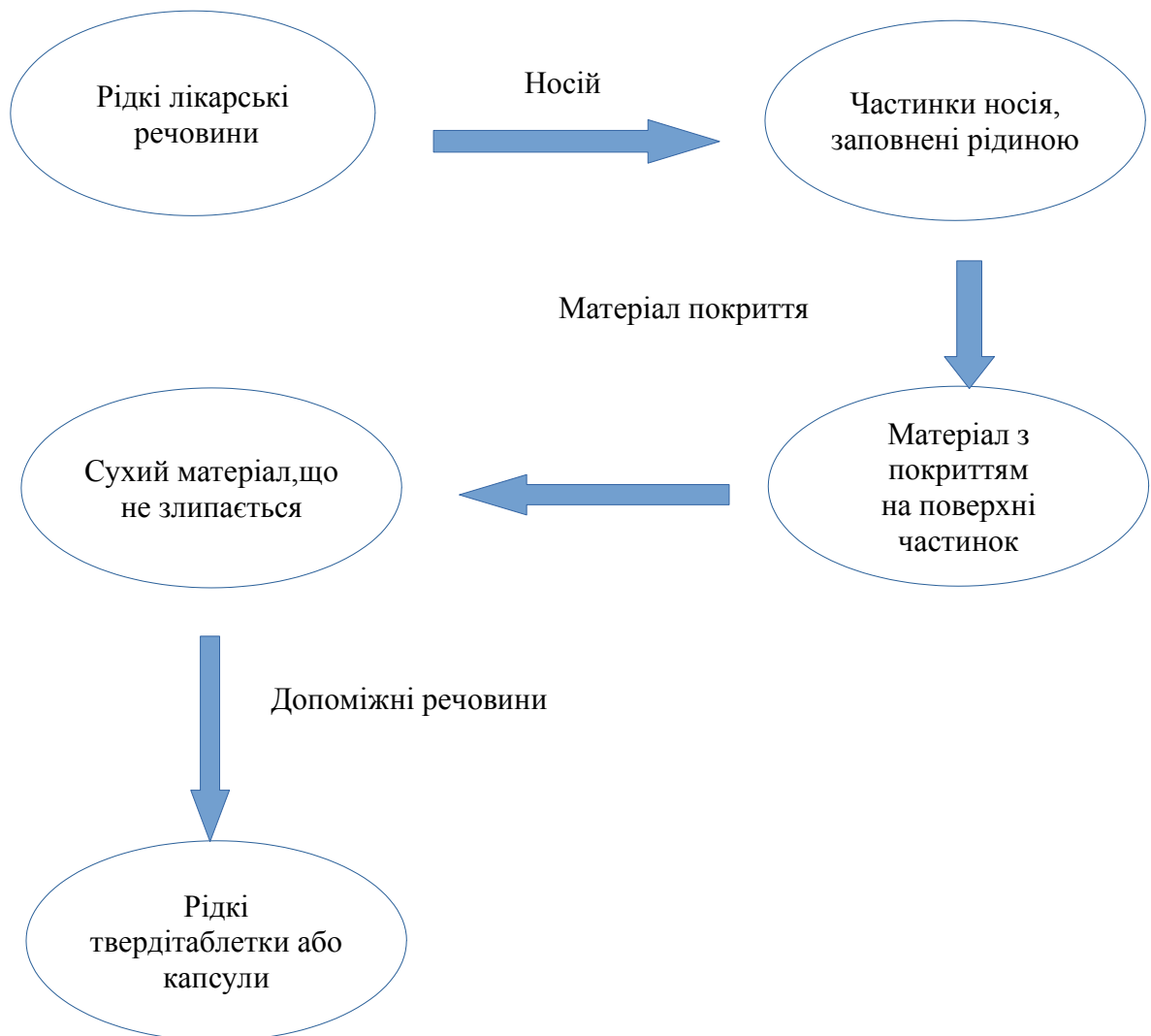


Рисунок 1.1. Схематичне зображення підготовки рідкої твердої системи

Носій має бути допоміжною речовиною з пористою природою та високою питомою поверхнею, який здатний поглинати значну кількість рідини. Найбільш часто використовуваним носієм є мікрокристалічна

целюлоза, але використовувалися й інші звичайні допоміжні речовини, такі як аморфна целюлоза [8], крохмаль, лактоза, сорбіт [14]. Нові високопористі допоміжні речовини зі значно вищою абсорбційною здатністю, наприклад Фуджікалін (кальцію фосфат безводний двоосновний), Неусілін US2 (аморфна форма алюмометасилікату магнію), Syloid XDP 3050 і Syloid XDP 3150 (мезопористий, аморфний кремнезем) також досліджувалися як потенційні носії в рідких твердих системах. Щоб досягти тривалого вивільнення ліків, гідрофобні носії, такі як четвертинні поліметакрилати Eudragit RL і RS також використовувалися як носії в рідких твердих системах [15, 16, 17].

При насиченні внутрішніх пор носія рідкою фазою відбувається адсорбція рідини та утворення шару рідини на поверхні частинок носія. Частинки матеріалу покриття відіграють роль в адсорбції надлишкової рідини, присутньої на поверхні частинок носія, таким чином забезпечуючи, що порошок виглядає сухим і вільно тече. Тому матеріал покриття повинен мати високу адсорбційну здатність і дуже дрібні частинки (бажано діаметром від 10 до 5000 нм). Найбільш часто використовуваним матеріалом для покриття є колоїдний кремнезем (аеросил 200). Інші допоміжні речовини, що використовуються як покриття, включають: неусілін UFL2, Флоріт (силікат кальцію), Syloid 244 FP (мезопористий аморфний кремнезем) і кросповідон [18, 19, 20].

На відміну від твердих само емульгуючих систем доставки ліків, які розглядають рідку композицію на основі ліпідів, адсорбовану на пористій допоміжній речовині, рідкі тверді системи представляють інший підхід до підвищення біодоступності слабо розчинних у воді АФІ, де простий розчин або суспензія АФІ у відповідному гідрофільному розчиннику перетворюється на неклеючий порошок за допомогою носія та матеріалу покриття. Рідкі наповнювачі, які використовуються для композицій рідких твердих систем, повинні бути: нелеткими, тобто з високою температурою кипіння (враховуючи, що рідка фаза залишається завантаженою на носії, без етапу

сушіння), змішуваними з водою та переважно не дуже в'язкими органічними розчинниками, такі як пропіленгліколь, рідкі макроголи, гліцерин і полісорбати [8]. Було також показано, що макроголгліцерину рицинолеат є відповідним рідким транспортним засобом у таких системах із погано розчинними АФІ [13]. Розчинність АФІ також слід враховувати при виборі рідкого носія, оскільки більш висока розчинність АФІ у вибраному розчиннику може призвести до меншої маси таблетки (через меншу необхідну кількість пористих допоміжних речовин), а також до більшої частки молекулярних дисперсій, що сприяє підвищенню швидкості розчинення.

Деякі додаткові допоміжні речовини можуть знадобитися для приготування рідких твердих компактів (таблеток або капсул) [8]. У випадку препаратів із негайним вивільненням найважливішими є дезінтегранти, які забезпечують швидке зволоження та дезінтеграцію рідких твердих компактів, таким чином гарантуючи, що дезінтеграція не є кроком, що обмежує швидкість розчинення препарату. Супердезінтегранти, такі як натрій крохмаль гліколят, натрію кроскармелоза та кросповідон, є найбільш часто використовуваними у препаратах рідких твердих систем [21]. До композиції рідких твердих компактів можна також включити відповідний мастильний матеріал. У випадку рідких твердих компактів із уповільненим вивільненням рекомендується додавання відповідного сполучного, тобто агента, що утворює матрицю (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, НРМС) [8].

#### **1.4. Переваги та недоліки технології**

Технологія рідких твердих систем як підхід до виробництва твердих лікарських форм із високим вмістом рідини пропонує численні переваги, зокрема такі:

- Покращений профіль розчинення і, як наслідок, біодоступність важкорозчинних АФІ;

- Можна приготувати склади з уповільненим вивільненням з нульовим порядком вивільнення;
- Можна готувати тверді лікарські форми (таблетки або капсули) з рідкими АФІ;
- Технологія приготування проста, економічна та екологічно чиста;
- Можна використовувати звичайне виробниче обладнання для твердих лікарських форм;
- Для приготування рідких твердих систем можна використовувати звичайні допоміжні речовини;
- Має великий потенціал для великомасштабного виробництва.

Незважаючи на те, що ця методика є перспективною, вона супроводжується певними проблемами, що вимагають майбутніх досліджень, і деякі з них включають:

- Розробка рідких твердих систем із високими дозами АФІ є надзвичайно складною через необхідну велику кількість рідкого носія, а отже, велику кількість твердого носія та матеріалу покриття, що може призвести до неприйнятної ваги одичної лікарської форми;
- Кращою є висока розчинність АФІ у вибраному нелеткому розчиннику;
- Оптимальні кількості пористих допоміжних речовин є специфічними для рідкої фази і повинні бути ретельно визначені;
- Незважаючи на те, що вона виглядає сухою та демонструє хорошу текучість, суміш все ще може виявляти труднощі при пресуванні, особливо під час таблетування на сучасних промислових високошвидкісних таблетувальних пресах;
- Більш ретельні дослідження поведінки ущільнення систем та факторів, що впливають на це, сприятимуть промислому застосуванню технології рідких твердих систем.

Щодо проблем, пов'язаних із приготуванням компактів рідких твердих систем з АФІ, які вимагають вищих терапевтичних доз, було запропоновано додавання полівінілпіролідону у рідку фазу як можливий спосіб значного зменшення необхідної кількості носія та матеріалу покриття. Полівінілпіролідон (ПВП) може діяти як сполучна речовина під час ущільнення, що може забезпечити більші навантаження рідини. Іншою перевагою, яку приписують додаванню ПВП у рідку фазу, є інгібування осадження АФІ у перенасичених рідких ліках [22]. Введення нових мезопористих наповнювачів також дозволило значно вищі навантаження рідини, тобто більшу кількість АФІ, включеного в систему рідких твердих систем, порівняно зі звичайними носіями, такими як мікрокристалічна целюлоза.

Досліджень, присвячених аналізу поведінки рідких твердих систем при ущільненні, все ще мало. Крім кількох досліджень, повідомлених за останні роки, які передбачають аналіз механічних властивостей (стійкість до роздавлювання, стиранисть) рідких твердих таблеток, є лише кілька останніх досліджень, які більш детально розглядають фактори, що впливають на поведінку ущільнення рідких твердих систем [23]. Ці дослідження показали, що вплив різних рецептур та параметри процесу можуть суттєво вплинути на поведінку пресування рідких твердих систем і що використання динамічного аналізу пресування та математичних моделей для оцінки властивостей стиснення може сприяти кращому розумінню та сприяти оптимізації рецептури та процесу виробництва рідких твердих таблеток.

#### **1.4. Застосування технології**

Протягом багатьох років методика рідких твердих систем була широко досліджена як спосіб покращити розчинення та біодоступність слабозрочинних АФІ. Було запропоновано декілька механізмів покращеного розчинення ліків із рідких твердих систем [24]:



- Збільшена площа поверхні лікарського засобу, доступна для вивільнення, завдяки присутності молекул/частинок лікарського засобу, диспергованих у рідкому носії, з більшою часткою молекулярно диспергованого лікарського засобу, що сприяє швидшому вивільненню лікарського засобу;

- Покращена розчинність у воді завдяки тому, що рідкий носій діє як співрозчинник у мікрооточенні на межі розділу між частинками порошку і середовищем розчинення;

- Покращені властивості змочування частинок порошку завдяки присутності гідрофільної рідини, що діє як поверхнево-активна речовина або має низький поверхневий натяг.

Завдяки їх широкому застосуванню нестероїдні протизапальні препарати, більшість з яких належать до групи II Біофармацевтичної класифікаційної системи і характеризуються низькою розчинністю, були одними з перших кандидатів на модельні активні фармацевтичні інгредієнти в рідких твердих системах [25]. Дослідники порівняли швидкість розчинення піроксикаму з рідких твердих компактів зі звичайними пресованими таблетками та твердими желатиновими капсулами. Рідкі тверді компакти містили мікрокристалічну целюлозу як носій і колоїдний кремнезем як матеріал покриття, тоді як полісорбат 80 було обрано як рідку фазу після попередньо проведених досліджень розчинності з кількома потенційними розчинниками. Результати тестування розчинення показали, що метод рідких твердих систем значно підвищив швидкість розчинення піроксикаму, при цьому 100% АФІ вивільнялося з рідких твердих компактів за 10 хвилин, в той же час 60% і 50% АФІ вивільнялося з таблеток і капсул відповідно [26].

У наступному дослідженні тієї ж дослідницької групи досліджувався вплив типу носія та старіння на характеристики рідких твердих компактів піроксикаму, включаючи швидкість розчинення та твердість компактів.

Дослідження показало, що після зберігання у відповідних умовах протягом 9 місяців ні твердість, ні швидкість розчинення суттєво не змінилися [14].

Тіонг і Елкорді використовували напроксен як модель препарату з МКЦ, колоїдним діоксидом кремнію та кукурудзяним крохмалем як носій, матеріал покриття та дезінтегрант відповідно. Було показано, що застосування методу рідких твердих систем підвищило швидкість розчинення в порівнянні з прямо пресованими таблетками того самого складу, за винятком рідкої фази (макрогол 400). Також було відзначено важливість змінних рецептури, концентрації препарату та типу використовуваного рідкого наповнювача, а також їх вплив на швидкість розчинення. Результати показали, що розчинність препарату в рідкому наповнювачі справді впливає на швидкість розчинення, але відмінності в пористості, компактній твердості та тривалості розпаду також необхідно брати до уваги [27].

Інша модельна речовина з обмеженою швидкістю розчинення біодоступністю показала майже в 3 рази більший відсоток АФІ, що вивільняється з рідких твердих компактів, порівняно з таблетками прямого пресування, виготовленими з тими самими допоміжними речовинами. Кетоконазол був молекулярно диспергований усередині рідкої твердої системи, і відсутність змін у кристалічному стані, а також відсутність будь-яких взаємодій між АФІ та допоміжними речовинами підтверджено характеристикою твердого стану [22].

В останні роки в ряді досліджень *in vivo*, включаючи дослідження, проведені на здорових добровольцях, було повідомлено про покращену біодоступність погано розчинних препаратів, розроблених у вигляді рідких твердих систем. Наприклад, було проведено дослідження з карведилолом як модельним препаратом. В якості рідкої фази обрано Макрогол 400, Неусилін US2 використовувався як носій, тоді як колоїдний діоксид кремнію використовувався як матеріал покриття. Кінцева суміш також містила мастило (стеарат магнію) і дезінтегрант (натрій кроскармелозу).

Фармакокінетичні дослідження проводили на щурах Wistar і біодоступність при пероральному прийомі визначали шляхом оцінки концентрації препарату в плазмі крові у вибрані моменти часу. За контроль використовували суспензію чистого карведилолу. Результати показали статистично значуще покращення біодоступності від рідких твердих компактів із збільшенням швидкості поглинання та вищою концентрацією в плазмі в кожному з вибраних моментів часу. Ці висновки узгоджувалися з попередньо отриманими результатами розчинення *in vitro*, які показали, що для всіх перевірених композицій рідких твердих систем більше 85% препарату вивільнялося за 30 хвилин. В іншому цікавому дослідженні, що включає дослідження *in vivo*, рідкі тверді компакти були виготовлені для покращення розчинення та, як наслідок, антидіабетичного ефекту піоглітазону. Рідкі тверді суміші готували з МКЦ, колоїдного діоксиду кремнію та макроголу 400, а потім додавали стеарат магнію та натрію кроскармелозу. Дослідження розчинення *in vitro* та дослідження *in vivo* на мишах проводили з використанням вибраної композиції системи, і отримані результати порівнювали з результатами безпосередньо спресованої таблетки того самого складу (без рідкої фази) і чистого препарату. Спостерігалось статистично значуще покращення швидкості вивільнення препарату, при цьому понад 99% препарату вивільнялося з рідкої твердої компактної форми за 60 хвилин, у той час як лише 29% було вивільнено з безпосередньо спресованої таблетки та 25% із компактних форм, що містять чистий препарат [28].

Незважаючи на надзвичайно підвищений інтерес до використання рослинних лікарських засобів як альтернативи синтетичним препаратам в останні десятиліття, досліджень, спрямованих на вдосконалення дизайну лікарських форм і подолання проблем стабільності цих продуктів, все ще бракує. Лікарські засоби рослинного походження для перорального застосування представлені на ринку переважно у вигляді різних рідких лікарських форм, найчастіше у вигляді настоянок або сиропів.

Застосування рідких лікарських форм часто пов'язане з ризиком помилок у дозуванні, враховуючи, що це значною мірою залежить від придатності дозувального пристрою (наприклад, пластикова дозувальна ложка, крапельниця, градуйований шприц, дозувальний стакан), а також від навичок пацієнта і здатність правильно відміряйте необхідну дозу.

Крім того, проблеми, пов'язані з неприємним смаком деяких рослинних продуктів або проблемами, пов'язаними зі стабільністю, є більш помітними у випадку рідких препаратів порівняно з твердими лікарськими формами. Рослинні препарати можуть випускатися у вигляді різних твердих лікарських форм. Таблетки та капсули широко прийняті як пацієнтами, так і виробниками фармацевтичних препаратів. Однак лікарські засоби рослинного походження в цих лікарських формах дуже рідко присутні на ринку.

М'які желатинові капсули, наповнені рідкими рослинними препаратами, серед численних переваг мають деякі недоліки, найбільш обмежуючий з яких пов'язаний з відносно складним і дорогим процесом виробництва. З іншого боку, тверді желатинові капсули та таблетки зазвичай готують із сухих рослинних екстрактів, отриманих шляхом розпилення або ліофільної сушки. Обидві процедури сушіння є енерговитратними та потребують спеціального та дорогого обладнання. Крім того, отримані продукти можуть бути дуже гігроскопічними, що створює проблеми зі стабільністю.

Технологія рідких твердих систем може бути використана як відповідна альтернатива для подолання обмежень цих загальноприйнятих методів. Однак лише кілька публікацій, опублікованих нещодавно, стосуються застосування цієї методики для приготування твердих лікарських форм із рідкими екстрактами трав [29]. У дослідженні, яке порівнювало вплив методу приготування, рідини або техніки сушіння сублімацією, були оцінені характеристики порошків з екстрактом трави орегано. Рідкі екстракти отримували з використанням комбінацій нелеткого розчинника (гліцерину,

макроголу 400 або пропіленгліколю) та етанолу. Рідкі тверді системи були розроблені з Neusilin US2, який використовується і як носій, і як матеріал покриття. Враховуючи, що екстракційний розчинник містив етанол, для випаровування цього леткого розчинника було застосовано фазу сушіння як модифікацію рідкої твердої техніки. Порівняно з широко використовуваним методом сублімаційної сушки застосування рідкої твердої техніки виявилось простішим і економічно ефективнішим. Результати тестування на розчинення показали, що в 2-3 рази більше розмаринової кислоти і в 3 рази більше карвакролу, як активних сполук екстракту, було вивільнено з капсул рідкої твердої системи порівняно з капсулами, що містять ліофілізований екстракт.

Слід також враховувати нелеткі розчинники, які використовуються для екстракції, оскільки було помічено, що вони мають значний вплив на швидкість розчинення одного з активних інгредієнтів (розмаринової кислоти). Рідкі тверді системи показали кращу текучість порівняно з ліофілізованим екстрактом. На відміну від ліофілізованих екстрактів, які були гігроскопічними, рідкі тверді капсули були стабільними протягом усього періоду тестування стабільності, і не було помічено значних відмінностей у швидкості вивільнення розмаринової кислоти та карвакролу [30].

Технологія рідких твердих систем також була використана для приготування таблеток з неочищеним екстрактом *Cucurbita comosa*, схожим на олеорезин. Мікрокристалічна целюлоза використовувалась як носій, колоїдний діоксид кремнію як матеріал покриття, тоді як аналізувався вплив додавання пропіленгліколю (як нелеткого розчинника) та ПВП. Натрій кроскармелозу та магнію стеарат також додавали до сумішей для таблетування. Беручи до уваги високу в'язкість цього сирого екстракту, його розчин в етанолі спочатку готували для досягнення однорідного розподілу в носії та матеріалі покриття, а потім етанол випарювали. Було виявлено, що отримані рідкі тверді системи мають хорошу текучість, і стиснення призвело до отримання таблеток із прийнятними механічними властивостями. Автори

спостерігали зниження стійкості до роздавлювання і часу розпадання, а також посилення розчинення зі зменшенням значення  $R$ . Покращене розчинення при нижчих значеннях  $R$  пояснюється швидшим розпадом і більшою кількістю колоїдного кремнезему, тобто його більшою площею поверхні, що піддає екстракт розчиненню у середовищі.

Профілі розчинення основних активних сполук екстракту були значно покращені завдяки його формулюванню в рідкій твердій системі порівняно з неочищеним екстрактом. Додавання нелеткого розчинника призвело до збільшення часу розпаду та уповільнення розчинення, і було припущено, що у випадку рідких твердих систем з екстрактом *Curcuma comosa* покращене розчинення можна віднести лише до збільшення площі поверхні екстракту, доступного для розчинення.

Техніка рідких твердих систем була використана для розробки таблеток, спрямованих на колоректальну доставку, що містять натуральну олію рисових висівок, яка використовується як доповнення при лікуванні колоректальної карциноми. Олія була перетворена на сухий порошок за допомогою МКЦ і колоїдного діоксиду кремнію, а перед пресуванням у таблетки була введена модифікація техніки рідкої твердої системи, яка передбачала вологу грануляцію з розчином ПВП в ізопропанолі. Отримані гранули з додаванням змащувальної речовини та дезінтегратора пресували в таблетки, які потім покривали Eudragit L100 і Eudragit NE30D для досягнення цільового вивільнення у відділі товстої кишки. Дослідження розчинення *in vitro* продемонстрували потенціал технології рідких твердих систем у перетворенні рідких активних компонентів/олій у тверді лікарські форми, які можуть бути вдосконалені для цільової доставки [31].

Силімарин є рослинним антиоксидантом із поганою розчинністю та інтенсивним метаболізмом першого проходження, що призводить до низької біодоступності, і тому може бути відповідним кандидатом для формулювання рідкої твердої системи. У недавньому дослідженні силімарин розчиняли в пропіленгліколі та додавали агент, що підвищує в'язкість (ПВП

К30 або НРМС), щоб збільшити здатність до завантаження ліків. МКЦ і колоїдний діоксид кремнію використовували як носій і матеріал покриття відповідно, а приготовлені суміші заповнювали в тверді желатинові капсули. У порівнянні з капсулами з чистим силімарином, як швидкість, так і ступінь вивільнення з рідких твердих капсул були значно покращені. Тип використовуваного агента, що підвищує в'язкість, впливав на розчинення, а також на його концентрацію, причому найкращі результати (щодо швидкості та ступеня вивільнення препарату) були отримані у випадку складів, що містять ПВП у вищій протестованій концентрації (40%). Дослідження *in vivo* на щурах показало, що кардіопротекторний ефект силімарину з композиції рідкої твердої системи був більш вираженим, ніж ефект чистого силімарину [32].

## ВИСНОВКИ

1. Технологія рідких твердих систем привернула значно більше уваги дослідників протягом останнього десятиліття, що призвело до різноманітних можливих застосувань і вдосконалень цієї простої техніки, що значно перевищує початкову ідею.

2. Будучи економічно ефективною екологічною технологією, застосовуваною на звичайних підприємствах з виробництва твердих лікарських форм і потребуючих звичайних допоміжних речовин, очікується, що ця техніка досягне свого комерційного впровадження, сприяючи значному покращенню біоефективності твердих лікарських форм.



## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Вибір загальної методології досліджень

Було розроблено численні підходи, які продемонстрували потенціал для покращення розчинності та швидкості розчинення, включаючи різні методи зменшення розміру частинок активних фармацевтичних інгредієнтів (наприклад, мікронізація АФІ), покращення розчинності АФІ в шлунково-кишкових рідинах (наприклад, склади на основі ліпідів у м'яких желатинових капсулах), модифікація твердого стану АРІ (наприклад, аморфні тверді дисперсії).

Рідкі тверді системи є новою, багатообіцяючою платформою для виробництва твердих лікарських форм з високим вмістом рідини, тобто дисперсії лікарського засобу у відповідному, гідрофільному, нелеткому рідкому носії або рідкому лікарському засобі. Ця технологія вимагає звичайних, але високопористих наповнювачів (носій і матеріал покриття у відповідному співвідношенні), здатних поглинати/адсорбувати рідкі ліки, що забезпечує як хорошу текучість, так і прийнятні властивості компресії.

Рослинні екстракти з антиоксидантною активністю є важливим джерелом природних препаратів. Зазвичай використовуються як рідини, які є об'ємними і часто нестабільними. Щоб подолати ці перешкоди, таблетки з високим вмістом антиоксидантів виготовляють за допомогою інноваційної системи висушеної рідкої твердої речовини.

Приготовані екстракти при тривалій мацерації можна використовувати в неочищеному вигляді, але їх зазвичай концентрують шляхом випарювання розчинника. Концентровані екстракти дозволяють збільшити кількість і стабільність АФІ в кінцевій лікарській формі. Стійкість рослинних екстрактів погіршується їх гігроскопічністю, що обумовлено наявністю різних речовин (вуглеводів, органічних кислот, смол, каучуків) [38]. Крім того, вода в екстрактах призводить до підвищення ризику мікробного забруднення і, як

наслідок, до гідролізу та інактивації АФІ бактеріальними ферментами. Для усунення можливості розмноження бактерій використовують висококонцентровані гіпертонічні екстракти, антимікробні добавки або водно-спиртові екстракти. Нестабільність екстрактів можна частково зменшити шляхом їх включення в тверді лікарські форми, які виключають контакт з вологістю повітря, киснем повітря, що діє окислювально, і світлом, що сприяють негативним реакціям [39, 40, 41, 42].

Існує кілька способів перетворення рідких рослинних екстрактів у тверду форму. Більшість із них показують деякі обмеження у властивостях отриманих сухих екстрактів. Сушіння розпиленням зазвичай призводить до створення продукту з непридатними властивостями для подальшої обробки, особливо високою гігроскопічністю, липкістю та зниженням антиоксидантної активності через використання високих температур сушіння. Ліофілізація є іншим варіантом, але сформований пористий продукт зазвичай також не підходить для пресування у форму таблетки. Безпосередньо ліофілізовані таблетки не мають механічних властивостей. Крім того, обидва процеси є відносно дорогими та трудомісткими [43, 44].

### **Рідинно-тверді системи**

Рідкі екстракти можуть бути включені в тверді ліки (найчастіше таблетки або капсули) за допомогою простої та ефективної рідинно-твердої техніки. Під час приготування рідинно-твердої системи (РТС) рідкий препарат адсорбується на поверхні внутрішньої структури пористого носія з великою питомою поверхнею та високою адсорбційною здатністю рідини [24]. Найперспективнішими матеріалами для отримання РТС, безсумнівно, є алюмометасилікати магнію, особливо Неусілін® US2. Неусілін був розроблений у 1954 році компанією Fuji Chemical Co. Ltd. як антацидний засіб. Хоча хімічний склад Неусілін ідентичний іншим алюмометасилікатам магнію, він має значні відмінності у своїй структурі та функціях. Неусілін це аморфний, зшитий, високопористий матеріал, який здатний адсорбувати рідини в кількості до 330% від своєї ваги, зберігаючи вигляд сухого порошку.

Це багатофункціональний матеріал, який можна використовувати як для прямого пресування, так і для вологого гранулювання. У продажу є 4 види Неусіліну (3 гранули і 1 порошок) [46]. Неусілін успішно використовувався в багатьох дослідженнях як сорбент діючих речовин у рідкій формі [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Найчастіше використовується в РТС як носій (гранулят) і як покривний матеріал (порошок). Це було успішно перевірено в дослідженні [54].

Коли внутрішня структура носія, насичена рідким лікарським засобом; на поверхні частинок носія утворюється шар рідини. Згодом він адсорбується тонкопорошковими матеріалами для покриття з високою адсорбційною здатністю та дрібними частинками (наприклад, колоїдний кремнезем). Як наслідок, утворюється начебто суха, нелипка, вільно сипуча порошкова суміш, що стискається [45, 55]. Низька вартість, проста обробка та перспективність промислового використання – головні переваги цієї техніки [55, 56].

У складі РТС використовуються не тільки нелеткі розчинники. Їхні суміші з леткими розчинниками (наприклад, етанолом) також набувають значення [41, 57]. Технологія, де використовують воду або спирт як змочувальний агент і сушать кінцевий продукт, відома з приготування розчинних у роті таблеток або пелет [51, 52, 58].

Техніка рідинно-твердої системи в першу чергу призначена для обробки препаратів з поганою розчинністю у воді (наприклад, велика кількість рослинних метаболітів). Включення екстрактів у рідинно-тверді системи може збільшити їх біодоступність [46], на яку також можна позитивно вплинути за рахунок прискорення дезінтеграції таблеток, досягнутого шляхом утворення пор після випаровування рідини або летких твердих речовин [59, 60]. Випаровування рідини сприяє підвищенню стабільності екстракту.

На жаль, зазначені способи обробки можуть викликати фізико-хімічні або біофармацевтичні зміни властивостей отриманих лікарських форм [61].

**Мета дослідження** — дослідження технологій включення рідких екстрактів до складу таблеток.

**Завданням дослідження є:**

1. Дослідити дані літератури щодо рідких твердих систем.
2. Дослідити склади таблеток, виготовлених за технологією рідких твердих систем.
3. Дослідити отримані таблетки.

## 2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Стресові фактори навколишнього середовища можуть бути причиною окисних реакцій, що відбуваються в клітинах і тканинах, що призводить до кількох хронічних захворювань, таких як діабет, рак або серцево-судинні розлади [33]. Плоди рослин родини розоцвітих мають сильні антиоксидантні властивості та інші корисні властивості для здоров'я. За антиоксидантну дію відповідають переважно флавоноїди, антоціани, похідні органічних кислот і вітаміни [34, 35]. Найбільш терапевтично важливими рослинами сімейства Rosaceae є *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott також *Crataegus leavigata* (Poir.) DC. та *Rosa canina* L. Рослинний матеріал, використаний у цій роботі, демонструє антиоксидантні властивості та інші корисні ефекти.

Кількість АФІ в сировині рослин часто недостатня для того, щоб викликати очікуваний терапевтичний ефект. Відповідна техніка екстракції дозволяє отримати їх найвищий вихід. Довготривала мацерація при кімнатній температурі відноситься до традиційних методів періодичної екстракції [36, 37].

Для експерименту використовували рідкі рослинні екстракти із сушених плодів *Aronia melanocarpa*; *Crataegus leavigata*; *Rosa canina* L. Як допоміжні речовини використовували етанол 96% - летючий розчинник; Неусілін US2 (Fuji Chemical Industry, Японія) - пористий носій; Аеросил 200

- матеріал покриття; Авіцель РН 101 (FMC Biopolymer, США) – наповнювач і стеарат магнію - змащувач. Дезінтегрант - Вівасол JRS Pharma (Німеччина).

### **2.3 Характеристика методів дослідження**

Об'єкт дослідження — таблетки, приготовані з рослинних екстрактів за технологією рідких твердих систем досліджували за фармако-технологічними параметрами з використанням методик Державної фармакопеї України.

#### **Оцінка сумішей.**

Вимірювання текучості проводили тестером текучості ВП-12А з отвором діаметром 15 мм. Суміш для таблетування (20,0 г) виливали через лійку тестера і вимірювали час витікання. Текучість була виражена як час, який 100,0 г зразка був необхідний для витікання з лійки [52].

Кут укосу проводився з фіксованою воронкою та окремо стоячим конусом. Були виміряні висота (h) і діаметр (d) конуса, утвореного порошком, висипаним через воронку, і розрахований кут природного укосу відповідно до методик Державної фармакопеї України друге видання. Результати як кута природного укосу, так і швидкості потоку виражаються як середні значення та стандартне відхилення трьох вимірювань.

Для визначення коефіцієнта Хауснера, індексу стисливості, використовувалися дані об'ємної щільності та щільності після усадки, виміряні та розраховані відповідно до методик Державної фармакопеї України друге видання.

Втрата маси при висушуванні сумішей для таблетування оцінювали за допомогою аналізатора вологи за таких умов: стандартна програма сушіння, температура сушіння 105°C, критерій вимкнення стандартний. Цей тест було проведено 3 рази, і результати виражені як середні значення, включаючи відхилення.

#### **Фізико-механічна оцінка рідинно-твердих таблеток**

Міцність таблеток на роздавлювання випадково відібраних рідинно-твердих таблеток перевіряли за допомогою автоматичної системи тестування таблеток. Однорідність ваги таблеток перевіряли, використовуючи аналітичні ваги. Геометричні розміри таблеток заміряли штангенциркулем.

Стираність було протестовано з точно зваженими 10 таблетками, поміщеними в пластиковий барабан для тестування на стираність відповідно до методик Державної фармакопеї України друге видання. Крихкість таблетки виражали у відсотках втрати маси.

Тест на розпадання проводили за допомогою приладу для тестування на дезінтеграцію з корзинкою з 6 випадково відібраних таблеток із кожної партії. Записували значення часу до повного розпаду таблеток.

Втрата маси при висушуванні таблеток — це дослідження проводили за допомогою аналізатора вологи за тих самих умов, що й порошкові суміші. Таблетки перед тестуванням подрібнювали в порошок за допомогою керамічної ступки і пестика. Цей тест проводився 3 рази і результати виражені як середні значення, включаючи відхилення.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 3.1. Обґрунтування технології

Згущені екстракти аронії меланокарпа, глоду, шипшини розбавляли етанолом (E) або водою (W) і адсорбували на пористому алюмометасилікатному магнієвому носії (Neusilin® US2). Отримані вологі суміші покривали колоїдним кремнеземом, змішували з наповнювачем, розпушувачем, мастильним матеріалом і пресували. Таблетки з включеним рідким екстрактом сушили за допомогою двох різних методів: мікрохвильової сушки (MW) і сушки гарячим повітрям (HA) у два різні періоди часу. Суміші та таблетки оцінювали за фізичними властивостями.

Довший час сушіння збільшив твердість і щільність, але зменшив пористість і втрату висихання таблеток. Максимальна твердість була досягнута шляхом поєднання етанольного екстракту та сушки гарячим повітрям.

#### **Рослинні екстракти з антиоксидантною дією**

У цьому експерименті використовується техніка рідинно-твердої системи для перетворення рідких екстрактів рослин родини Rosaceae у тверду лікарську форму без попереднього сушіння екстрактів. Мета полягала в тому, щоб полегшити технологічність екстрактів, підвищити їх стабільність. Використані екстракти не обмежувалися розчинністю у воді, як більшість інших препаратів, виготовлених за технологією рідинно-твердої системи, тому присутність змішаного з водою нелеткого розчинника в кінцевій твердій лікарській формі не є обов'язковою. Вода та етанол були обрані як розчинники через їх здатність розчиняти активні речовини та завдяки їх легкому випаровуванню з кінцевих таблеток.

Розчинники не були представлені в отриманих таблетках і, отже, не відігравали ролі співрозчинників, як у випадку звичайних рідко-твердих

систем. Суміші покривали колоїдним кремнеземом, змішували з наповнювачем, дезінтегрантом, мастилом і пресували. Таблетки з інкорпорованим рідким екстрактом сушили за допомогою двох різних методик і часу. Фізичні властивості сумішей і таблеток оцінювали. Вимірні значення властивостей таблеток були статистично оцінені.

Для експерименту використовували рідкі рослинні екстракти із сушених плодів *Argonia melanocarpa*; *Crataegus leavigata*; *Rosa canina* L. Як допоміжні речовини використовували етанол 96% - летючий розчинник; Неусілін US2 (Fuji Chemical Industry, Японія) - пористий носій; Аеросил 200 - матеріал покриття; Авіцель PH 101 (FMC Biopolymer, США) – наповнювач і стеарат магнію - змащувач. Дезінтегрант - Вівасол JRS Pharma (Німеччина).

Висушені плоди подрібнювали на лабораторному подрібнювачі, потім просіювали через сито з нержавіючої сталі з отвором 1000µм.

З кожної рослини брали порошок (у кількості 100 г) і 500 мл етанолу (50%) як екстрагент, готували екстракт методом тривалої мацерації (7 днів) при кімнатній температурі. Після екстрагування весь об'єм кожного препарату фільтрували за допомогою фільтрувального паперу і потім концентрували до 25 мл під вакуумом при 60°C.

### **Приготування рідинно-твердих порошків і виготовлення таблеток**

Рослинний екстракт розчиняли в 96% етанолі або очищеній воді для отримання 2 різних 50% (мас./мас.) розчинів (кожен по 20 г). Кожен розчин екстракту адсорбували на розрахованій кількості пористого носія алюмометасилікату магнію (Neusilin US2) шляхом гомогенізації у ступці. Суміші з розчином екстракту пропускали через 1000µм сито і згодом перемішували протягом 10 хв у гомогенізаторі. Згодом матеріал покриття колоїдний діоксид кремнію (аеросил) додавали, і всю суміш пропускали через 1000µм сита і перемішували протягом 5 хв.

Нарешті, був доданий наповнювач мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH 101), змащувач (магнію стеарат) і дезінтегрант кроскармелоза



натрію (Vivasol) у кількостях, зазначених в таблиці 3.1, і ретельно змішували до однорідності. Приготовані суміші пропускали через 1000µм сита та гомогенізували протягом наступних 15 хв, щоб отримати сипку порошкову суміш. З отриманих порошкових сумішей безпосередньо пресували циліндричні таблетки (12 мм) вагою 650 мг за допомогою ексцентрикового лабораторного преса для таблеток. Підготовлені таблетки сушили протягом 60 або 180 хв за допомогою сушильної шафи з гарячим повітрям - НА (термостат) при 50°C, або протягом 1 або 3 хвилин за допомогою мікрохвильової печі при 600 Вт.

Таблиця 3.1

## Склад рідинно-твердих сумішей

	Рідинно-тверда система – ЕТАНОЛЬНИЙ екстракт	Рідинно-тверда система – ВОДНИЙ екстракт
	%	%
Рослинний екстракт	12.50	12.50
Етанол 96%	12.50	0,00
Очищена вода	0,00	12.50
неусілін®US2	25.00	25.00
Аеросил®200	0,50	0,50
Авіцель®PH101	46,50	46,50
Стеарат магнію	1,00	1,00
Вівасол®	2.00	2.00
Всього	100,00	100,00

Використовуваний носій (Неусілін US2) і матеріал покриття (аеросил) та їх використані кількості по відношенню до кількості рідкого екстракту були обрані на основі даних літератури щодо розробки рецептур рідинно-твердих систем [62, 63, 64, 65, 66, 67]. Співвідношення носій:покриття було вибрано ~50:1, що відповідає опублікованим дослідженням [65, 66, 68, 69, 69]. Співвідношення кількості рідкої фази (екстракт + вода/етанол) до носія 1:1 (коефіцієнт навантаження –  $L_f = 1,0$ ) ґрунтувався на досвіді публікацій

[56]. Це значення підходило як для розчинників (води та етанолу), так і для всіх типів використовуваних екстрактів. Отримані суміші після додавання інших інгредієнтів таблеток мали відповідні властивості для пресування в таблетки.

Зразки порошкових сумішей маркуються відповідно до їх складу (назва роду екстрагованої рослини та перша літера використаного розчинника відповідно), а зразки таблеток також відповідно до способу сушіння (назва роду екстрагованої рослини, перша літера використаного розчинника, вид способу сушіння та час сушіння відповідно).

### **3.2. Дослідження приготованих таблеток**

У цьому дослідженні визначали відповідну температуру для приготування таблеток з вмістом антиоксидантних рослинних екстрактів. Таблетки, виготовлені за допомогою інноваційного технологічного процесу, заснованого на висушуванні рідинно-твердих систем при різних рецептурах/параметрах процесу, таких як тип екстракту (*Crataegus*, *Rosa* та *Aronia*), використовуваний розчинник (етанол - E, вода - W), тип сушіння (НА, MW) та час висихання (60 або 180 хв під час НА, 1 або 3 хв під час MW) були оцінені фізико-механічні властивості. Багатовимірний аналіз даних і статистичне тестування використовувалися для вивчення цих складних взаємозв'язків.

Слід зазначити, що використані екстракти не були обмежені у розчинності у воді, як більшість інших препаратів, виготовлених за технологією рідинно-твердих систем, тому немає необхідності включати змішувани з водою нелеткі розчинники до твердої лікарської форми. В якості розчинників було обрано воду та етанол, що пояснюється розчинністю речовин, що містяться в рослинних екстрактах, і легким випаровуванням без залишків з таблеток. Розчинники не були представлені в отриманих

таблетках і, отже, не мали ролі співрозчинника, як у випадку звичайних рідко-твердих систем.

Порівняння W ( $15,92 \pm 0,66 - 18,93 \pm 1,34$  с/100 г) і E ( $25,19 \pm 0,30 - 27,63 \pm 1,06$  с/100 г) дані зразків показали, що вода як розчинник забезпечує кращу сипучість (Таблиця 3.2). Текучість W ( $15,92 \pm 0,66$  с/100 г) та E ( $25,75 \pm 0,31$  с/100 г) холостих зразків були нижчими, ніж W ( $18,39 \pm 1,12 - 20,55 \pm 1,75$  с/100 г) та E ( $25,19 \pm 0,30 - 27,63 \pm 1,06$  с/100 г) зразки з рослинним екстрактом. Згідно з даними вимірювань, очевидно, що присутність рослинних екстрактів негативно вплинула на потік через отвір усіх сумішей (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

## Оцінка таблетованих сумішей

Зразок таблетування суміші	Сипучість, с/100 г	Кут укосу, град.	Втрата маси при висушуванні, %	Індекс стисливості, %	коефіцієнта Хаузнера
Blank_E	$25,75 \pm 0,31$	$36,26 \pm 2,48$	$16,17 \pm 2,18$	27,54	1,38
Blank_W	$15,92 \pm 0,66$	$39,28 \pm 0,78$	$26,28 \pm 0,19$	17,14	1,21
Аронія_E	$26,57 \pm 3,75$	$30,54 \pm 2,52$	$14,83 \pm 0,57$	14,49	1,17
Aronia_W	$20,55 \pm 1,75$	$37,97 \pm 0,46$	$13,29 \pm 1,04$	20,00	1,20
Глід_E	$25,19 \pm 0,30$	$33,95 \pm 2,10$	$13,93 \pm 0,64$	18,06	1,22
Глід_W	$18,39 \pm 1,12$	$36,57 \pm 1,73$	$16,84 \pm 1,09$	19,66	1,20
Шипшина_E	$27,63 \pm 1,06$	$31,20 \pm 1,46$	$14,95 \pm 0,97$	15,87	1,19
Шипшина_W	$18,93 \pm 1,34$	$36,52 \pm 0,44$	$17,87 \pm 0,98$	22,95	1,23

Визначення кута укосу (Таблиця 3.2) не виявили залежності від типу використаного рослинного екстракту або типу розчинника. Виміряні значення кута природного укосу ( $30,54 \pm 2,52 - 39,28 \pm 0,78$ ) відповідає відмінному ( $25 - 30^\circ$ ), добре ( $31 - 35^\circ$ ) і достатньому ( $36 - 40^\circ$ ) за властивостями текучості відповідно до Державної фармакопеї України.

Визначення Індексу стисливості і коефіцієнта Хауснера (Таблиця 3.2) припустив, що суміші забезпечують хорошу текучість (коефіцієнта Хауснера 1,17–1,23 та Індекс стисливості 14,49–22,95%). Поганий характер потоку показав лише зразок Blank\_E (коефіцієнта Хауснера 1,38 і Індекс стисливості 27,54%).

Втрата в масі при висушуванні для сумішей W ( $13,29 \pm 1,04 - 26,28 \pm 0,19\%$ ) була вищою, ніж для відповідних сумішей E ( $13,93 \pm 0,64 - 16,17 \pm 2,18\%$ ) (Таблиця 3.2). Виміряні значення відрізнялися від втрати в масі при висушуванні сумішей з іншим типом розчинника або сумішами розчинників (етанол:гліцерин  $3,45 \pm 0,45\%$ , етанол:PEG  $3,23 \pm 0,22\%$ , етанол:PPG  $3,67 \pm 0,54\%$ ) за даними літератури [41].

### Оцінка рідинно-твердих таблеток

Дані результатів, що характеризують фізико-механічні властивості таблеток, виготовлених модифікованою рідинно-твердою технологією, наведені в Таблиця 3.3 (для W) і Таблиця 3.4 (для E).

Таблиця 3.3

#### Оцінка рідких твердих таблеток з розчином водного рослинного екстракту

Зразок	Міцність на роздавлювання, Н	Висота, мм	Маса, мг	Стираність	Розпадання, с	Втрата маси при висушуванні, %
Бланк_W_Не досушений	110,7±5,5	5,41±0,03	655,1±1,5	1,85	26,0±2,0	22,29±1,08
Пустий_W_MW_1 хв	127,5±11,0	5,45±0,05	622,4±3,3	2,22	36,0±2,0	20,26±1,63
Пустий_W_MW_3 хв	159,2±7,5	5,31±0,02	534,9±2,1	0,67	26,0±2,0	7,34±0,96
Blank_W_HA_60 хв	151,6±12,2	5,36±0,03	588,9±4,9	0,03	28,0±1,0	14,54±1,15
Blank_W_HA_180 хв	145,1±11,9	5,29±0,02	500,1±1,2	0,36	39,0±2,0	6,17±0,23
Аронія_W_Не сушена	99,4±3,1	6,00±0,01	625,3±1,7	0,44	13,0±1,0	8,99±1,15
Аронія_W_MW_1 хв	100,3±3,8	6,02±0,03	613,9±1,0	0,65	14,0±1,0	8,38±0,36

Аронія_W_M W_3 хв	146,5±5,2	5,96±0,06	565,9±0,9	0,00	23,0±2,0	3,19±0,20
Аронія_W_H A_60хв	124,6±3,8	5,98±0,02	588,6±0,9	0,08	15,0±2,0	5,25±0,65
Аронія_W_H A_180хв	150,7±4,8	5,91±0,01	572,9±1,0	0,13	17,0±1,0	3,51±0,10
Глід_W_Un dried	105,0±5,0	5,66±0,10	649,0±0,9	0,73	16,0±1,0	15,17±1,16
Глід_W_M W_1 хв	113,8±6,6	5,63±0,06	625,0±1,3	0,51	22,0±1,0	11,65±0,74
Глід_W_M W_3 хв	184,3±12,7	5,46±0,12	550,4±1,0	0,03	39,0±1,0	4,19±0,30
Глід_W_HA _60 хв	140,7±11,39	5,48±0,09	587,8±2,2	0,18	16,0±0,0	8,78±0,31
Глід_W_HA_ 180 хв	178,5±8,3	5,52 ±0,05	555,8±1,1	0,17	23,0±1,0	4,49±0,28
Шипшина_ W_Undried	117,2±6,2	5,52 ±0,03	642,9±1,1	0,60	12,0±1,0	15,20±1,79
Шипшина_ W_MW_1 хв	111,5±12,8	5,70 ±0,07	615,6±2,0	0,65	23,0±1,0	11,80±1,07
Шипшина_ W_MW_3 хв	160,9±18,3	5,50 ±0,03	550,2±2,0	0,08	52,0±1,0	4,80±0,15
Шипшина_ W_HA_60хв	127,2±11,3	5,49±0,11	585,3±1,3	0,23	13,0±2,0	8,17±0,32
Шипшина_ W_HA_180х в	159,1±14,0	5,36±0,09	550,1±1,6	0,09	16,0±1,0	4,80±0,11

Параметри приготування таблеток (використаний розчинник, тип і тривалість сушіння таблетки) та оцінені фізико-механічні властивості таблеток були проаналізовані. Усі властивості таблеток, перераховані в Таблиця 3.3 і Таблиця 3.4 були включені в аналіз.

Таблиця 3.4

Оцінка рідких твердих таблеток з розчином етанолового рослинного екстракту

Зразок	Міцність на роздавлювання, Н	Висота, мм	Маса, мг	Стираність	Розпадання, с	Втрата маси при висушуванні, %
Blank_E_Un dried	97,5±6,5	5,63 ±0,04	630,3 ± 1,4	2,11	49,0± 3,0	15,58 ±0,39
Blank_E_M W_1 хв	119,1 ±5,7	5,59 ±0,04	570,8 ± 1,1	0,82	29,0± 7,0	11,47 ±0,17

Blank_E_M V_3 хв	125,2 ±4.4	5,51 ±0,06	506,4 ± 1,7	0,43	35,0± 10,0	4,62 ±0,19
Blank_E_HA _60хв	117,8 ±6.1	5,53 ±0,06	537,9 ± 1,2	0,26	19,0± 1,0	7,94 ±0,24
Blank_E_HA _180хв	122,7 ±4.6	5,51 ±0,09	513,7 ± 1,2	0,36	23,0± 3,0	5,16 ±0,16
Аронія_E_H есушена	105,7 ±10.6	5,62 ±0,06	611,2 ± 3,7	1.70	65,0± 8,0	9,16 ±1.23
Аронія_E_M W_1 хв	129,4 ±5.5	5,56 ±0,01	593,2 ± 2,2	0,96	44,0± 5,0	7,47 ±0,37
Аронія_E_M W_3 хв	169,8 ±8.7	5,51 ±0,05	541,5 ± 3,6	0,48	14,0± 5,0	2,34 ±0,24
Аронія_E_H A_60хв	154,3 ±11.3	5,49 ±0,05	572,0 ± 1,9	0,01	29,0± 1,0	5,25 ±0,08
Аронія_E_H A_180хв	175,1 ±8.6	5,46 ±0,07	562,4 ± 1,4	0,21	33,0± 1,0	3,67 ±0,30
Глід_E_Und ried	89,6 ±7,1	5,73 ±0,03	642,4 ± 1,9	1.87	78,0± 5,0	9,31 ±2.28
Глід_E_MW _1 хв	128,1 ±5.4	5,74 ±0,03	591,9 ± 0,7	0,51	26,0± 2,0	6,80 ±0,44
Глід_E_MW _3 хв	206,7 ±7.3	5,56 ±0,12	541,9 ± 2,8	0,62	26,0± 2,0	1,98 ±0,26
Глід_E_HA _60 хв	158,2 ±7.0	5,64 ±0,11	577,6 ± 1,2	0,04	31,0± 3,0	5,95 ±0,10
Глід_E_HA _180 хв	201,2 ±13.1	5,59 ±0,10	564,6 ± 0,9	0,40	27,0± 3,0	3,93 ±0,08
Шипшина_E _Undried	105,5 ±4.1	5,77 ±0,05	651,6 ± 1,4	1.64	48,0± 4,0	11,52 ±0,24
Шипшина_E _MW_1 хв	123,5 ±6.5	5,74 ±0,04	611,9 ± 1,5	0,84	33,0± 7,0	8,86 ±0,23
Шипшина_E _MW_3 хв	169,5 ±11.1	5,61 ±0,04	563,0 ± 1,4	0,20	40,0± 3,0	2,96 ±0,03
Шипшина_E _HA_60хв	151,1 ±3.0	5,62 ±0,04	585,6 ± 0,9	0,10	26,0± 3,0	5,82 ±0,26
Шипшина_E _HA_180хв	161,6 ±8.0	5,63 ±0,04	569,0 ± 0,5	0,28	25,0± 2,0	4,01 ±0,23

Домінуючим є ефект часу сушіння в поєднанні з розрізненням етанольних і водних розчинів. Також мікрохвильове сушіння можна відрізнити від сушіння в печі.

Тип використовуваного розчинника показав вплив на якість таблеток.

Більшість зразків показали значення стираності, нижчі за межу для таблеток без оболонки (макс. 1% за Державною фармакопеею України). Єдиний виняток становили невисушені зразки з етанолом та контрольні

проби води та розчинів етанолу (1,70% Aronia\_E\_Undried, 2,11% Blank\_E\_Undried, 2,22% Blank\_W\_MW\_1min, 1,85% Blank\_W\_Undried, 1,92% Rosa\_E\_Undried) (Таблиця 3.3, Таблиця 3.4). У результаті можна стверджувати, що таблетки, які пройшли випробування на стиранисть, можуть витримувати навантаження та стирання звичайних процесів обробки, пакування та транспортування. Стосовно фізичних властивостей таблеток можна стверджувати, що таблетки Е мали вищу міцність, довший час розпадання. Стираність не залежала від типу використаного розчинника. Для таблеток, що містять W, очевидна лише більша втрата при висушуванні. Таблетки, виготовлені з використанням гранул водно-спиртового розчинника, мають більшу твердість, ніж таблетки, виготовлені з використанням гранул розчинника на водній основі. Залишки рідкої води також мають тенденцію впливати на водневі зв'язки між частинками целюлози, які сприяють твердості таблеток на розрив.

Оцінюючи вплив використаних методів сушіння, можна зробити висновок, що MW таблетки мали вищу зтираність, розпадання і, навпаки, твердість була нижче. Використана техніка сушіння не вплинула на втрату маси при висушуванні.

Оцінюючи час сушіння, можна стверджувати, що значення стиранисті таблеток Е підвищувалося при висушуванні НА, а зменшилось при MW, що можна пояснити тим фактом, що стеарат магнію демонструє поліморфізм і сприяє утворенню нових твердих містків при вищих температурах. Розпад W-таблеток зменшувався з часом сушіння незалежно від використовуваного методу сушіння, і ці результати відповідають висновкам про те, що довше сушені таблетки мають підвищену міцність на роздавлювання і тривалий час розпаду. Висота готових рідинно-твердих таблеток зменшувалася із збільшенням часу сушіння (Таблиці 3.3 і 3.4). Це пов'язано з наявністю рідини в таблетках.

## ВИСНОВКИ

1. Модифікована технологія рідинно-твердих систем дозволяє отримати таблетки з вмістом рослинних екстрактів, які відповідають параметрам якості за Державною фармакопеею України, що сприяє підвищенню ефективності без виробництва проміжного сухого екстракту.

2. Можна стверджувати, що додавання етанольного екстракту до таблеток підвищує їхню твердість, подовжує час розпаду. З іншого боку, таблетки з водними екстрактами визначаються більшою втратою в масі при висушуванні.

3. При MW сушки отримуємо таблетки з вищою стиранистю та часом розпаду, ніж використання НА.

4. З тривалістю висихання, збільшується міцність таблеток на роздавлювання, а втрата у масі при висушуванні зменшуються. Всі таблетки характеризуються швидким розпадом, що може сприяти оптимальним умовам для швидшого вивільнення ліків і кращої біодоступності.



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Технологія рідких твердих систем привернула значно більше уваги дослідників протягом останнього десятиліття, що призвело до різноманітних можливих застосувань і вдосконалень цієї простої техніки, що значно перевищує початкову ідею.

2. Будучи економічно ефективною екологічною технологією, застосовуваною на звичайних підприємствах з виробництва твердих лікарських форм і потребуючих звичайних допоміжних речовин, очікується, що ця техніка досягне свого комерційного впровадження, сприяючи значному покращенню біоефективності твердих лікарських форм.

3. Модифікована технологія рідинно-твердих систем дозволяє отримати таблетки з вмістом рослинних екстрактів, які відповідають параметрам якості за Державною фармакопеєю України, що сприяє підвищенню ефективності без виробництва проміжного сухого екстракту.

4. Можна стверджувати, що додавання етанольного екстракту до таблеток підвищує їхню твердість, подовжує час розпаду. З іншого боку, таблетки з водними екстрактами визначаються більшою втратою в масі при висушуванні.

5. При MW сушки отримуємо таблетки з вищою стиранистю та часом розпаду, ніж використання НА.

6. З тривалістю висихання, збільшується міцність таблеток на роздавлювання, а втрата у масі при висушуванні зменшуються. Всі таблетки характеризуються швидким розпадом, що може сприяти оптимальним умовам для швидшого вивільнення ліків і кращої біодоступності.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 1 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — 360 с.
- 2 Göke K, Lorenz T, Repanas A, Schneider F, Steiner D, Baumann K, et al. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;126:40–56.
- 3 Bertoni S, Hasa D, Albertini B, Perissutti B, Grassi M, Voinovich D, Passerini N. Better and greener: sustainable pharmaceutical manufacturing technologies for highly bioavailable solid dosage forms. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(8):1843–1858.
- 4 Ghadi R, Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *J Control Release.* 2017;248:71–95.
- 5 Bhujbal SV, Mitra B, Jain U, Gong Y, Agrawal A, Karki S, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(8):2505–2536.
- 6 Spireas S, Jarowski C, Rohera B. Powdered solution technology: principles and mechanism. *Pharm Res.* 1992;9(10):1351-1358.
- 7 Spireas S, Bolton SM. Lquisolid systems and methods for preparing same. United States patent 5,800,834. 1998.
- 8 Spireas S. Lquisolid systems and methods for preparing same. United States patent 6,423,339 B1. 2002.
- 9 Ieksić I, Glišić T, Cvijić S, Parojčić J. Lquisolid systems: Evaluation of the influence of formulation variables on the optimum liquid load. *Arh farm.* 2022;72:61–76.
- 10 Aleksić I, German Ilić I, Cvijić S, Parojčić J. An investigation into the influence of process parameters and formulation variables on compaction properties of lquisolid systems. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21:242.

- 11 Vranikova B, Gajdziok J, Vetchy D. Modern evaluation of liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods. *Biomed Res Int*. 2015;2015:608435.
- 12 Vasiljević I, Turković E, Nenadović S, Mirković M, Zimmer A, Parojčić J, Aleksić I. Investigation into liquisolid system processability based on the SeDeM Expert System approach. *Int J Pharm*. 2021;605:120847.
- 13 Pezzini BR, Beringhs AO, Ferraz HG, Silva MAS, Stulzer HK, Sonaglio D. Liquisolid technology applied to pellets: Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. *Chem Eng Res Des*. 2016;110:62–69.
- 14 Javadzadeh Y, Siah MR, Asnaashari S, Nokhodchi A. An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts. *Pharm Dev Technol*. 2007;12:337–343.
- 15 Vraníková B, Svačinová P, Marushka J, Brokešová J, Holas O, Tebbens JD, Šklubalová Z. The importance of the coating material type and amount in the preparation of liquisolid systems based on magnesium aluminometasilicate carrier. *Eur J Pharm Sci*. 2021;165:105952.
- 16 Aleksić I, Vasiljević I, Glišić T, Cvijić S, Parojčić J. Liquisolid systems with mesoporous silica based carriers: An investigation of flow and compaction properties. Paper presented at: 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology; 2021 May 11-14, virtual conference.
- 17 Javadzadeh Y, Musaalrezaeia L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *Int J Pharm*. 2008;362:102–108.
- 18 Vraníková B, Gajdziok J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems. *Acta Pol Pharm*. 2015;72(3):539-549.

- 19 Hentzschel CM, Sakmann A, Leopold CS. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(10):1200–1207.
- 20 Jadhav NR, Irny PV, Patil US. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017;38:97–106.
- 21 Vraníková B, Pavloková S, Gajdziok J. Experimental design for determination of effects of superdisintegrant combinations on liquisolid system properties. *J Pharm Sci.* 2017;106(3):817–825.
- 22 Molaei M-A, Osouli-Bostanabad K, Adibkia K, Shokri J, Asnaashari S, Javadzadeh Y. Enhancement of ketoconazole dissolution rate by the liquisolid technique. *Acta Pharm.* 2018;68(3):325–336.
- 23 Badawy MA, Kamel AO, Sammour OA. Use of biorelevant media for assessment of a poorly soluble weakly basic drug in the form of liquisolid compacts: in vitro and in vivo study. *Drug Delivery.* 2016;23(3):818–827.
- 24 Nokhodchi A, Hentzschel CM, Leopold CS. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(2):191–205.
- 25 Azharshekoufeh LB, Shokri J, Adibkia K, Javadzadeh Y. Liquisolid technology: What it can do for NSAIDs delivery? *Colloids Surf B.* 2015;136:185–191.
- 26 Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *Il Farmaco.* 2005;60(4):361–5.
- 27 Tiong N, Elkordy AA. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;73(3):373–384.
- 28 Jhaveri M, Nair AB, Shah J, Jacob S, Patel V, Mehta T. Improvement of oral bioavailability of carvedilol by liquisolid compact: optimization and pharmacokinetic study. *Drug Deliv and Transl Res.* 2020. doi:10.1007/s13346-020-00734-3.

- 29 Kostelanská K, Kurhajec S, Pavloková S, Vetchý D, Gajdziok J, Franc A. Technology of processing plant extracts using an aluminometasilicate porous carrier into a solid dosage form. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):248.
- 30 Baranauskaite J, Kopustinskiene DM, Masteikova R, Gajdziok J, Baranauskas A, Bernatoniene J. Effect of liquid vehicles on the enhancement of rosmarinic acid and carvacrol release from oregano extract liquisolid compacts. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*. 2018;539:280–290.
- 31 Sirithunyalug B, Saenjum C, Charumanee S, Sivamaruthi B, Chaiyasut C, Sirithunyalug J, et al. Development of colorectal-targeted dietary supplement tablets containing natural purple rice bran oil as a colorectal chemopreventive. *Nutrients*. 2018;10(4):444.
- 32 Sheta NM, Elfeky YA, Boshra SA. Cardioprotective efficacy of silymarin liquisolid in isoproterenol prompted myocardial infarction in rats. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(3):81.
- 33 S. Losada-Barreiro, C. Bravo-Diaz, Free radicals and polyphenols: the redox chemistry of neurodegenerative diseases, *Eur. J. Med. Chem.* 133 (2017) 379–402, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.061>.
- 34 J. Fang, Classification of fruits based on anthocyanin types and relevance to their health effects, *Nutrition* 31 (2015) 1301–1306, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.015>.
- 35 H.N. Ekin, A. Gokbulut, Z.U. Aydin, A.A. Donmez, I.E. Orhan, Insight into anticholinesterase and antioxidant potential of thirty-four Rosaceae samples and phenolic characterization of the active extracts by HPLC, *Ind. Crop. Prod.* 91 (2016) 104–113, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.06.029>.
- 36 V. Seidel, Initial and bulk extraction of natural products isolation, in: D.S. Sarker, L. Nahar (Eds.), *Natural Products Isolation Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, third ed., Humana Press, New York, 2012, pp. 27–41.
- 37 S. Kurhajec, D. Sabadkova, A. Franc, D. Vetchy, Extract as a modern dosage form for natural drugs, *Chem. Listy* 111 (2017) 251–257.

- 38 M. Schiller, H. Von der Heydt, F. Marz, P.C. Schmidt, Quantification of sugars and organic acids in hygroscopic pharmaceutical herbal dry extracts, *J. Chromatogr., A* 968 (2002) 101–111, [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)00949-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00949-4).
- 39 R.F. Bott, T.P. Labuza, W.P. Oliveira, Stability testing of spray-and spouted bed-dried extracts of *Passiflora alata*, *Dry. Technol.* 28 (2010) 1255–1265, <https://doi.org/10.1080/07373937.2010.482718>.
- 40 H. Chen, S. Shi, A. Liu, X. Tang, Combined application of extrusion-spheronization and hot-melt coating technologies for improving moisture-proofing of herbal extracts, *J. Pharm. Sci-US.* 99 (2010) 2444–2454, <https://doi.org/10.1002/jps.21990>.
- 41 J. Barauskaite, D.M. Kopustinskiene, R. Masteikova, J. Gajdziok, A. Barauskas, J. Bernatoniene, Effect of liquid vehicles on the enhancement of rosmarinic acid and carvacrol release from oregano extract liquisolid compacts, *Colloids Surf., A* 539 (2018) 280–290, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.12.034>.
- 42 R.M. Lucinda da Silva, A.G. Couto, T.M.B. Bresolin, Medicinal plants and pharmaceutical technology, in: V. Cechinel-Filho (Ed.), *Plant Bioactives and Drug Discovery: Principles, Practice, and Perspectives*, first ed., John Wiley & Sons, New Jersey, 2012, pp. 359–394.
- 43 F. Cilurzo, U.M. Musazzi, S. Franz'e, F. Selmin, P. Minghetti, Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements, *Drug Discov. Today* 23 (2018) 251–259, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.003>.
- 44 L. Gallo, M.V. Ramírez-Rigo, J. Pina, V. Bucala, A comparative study of spray-dried medicinal plant aqueous extracts. Drying performance and product quality, *Chem. Eng. Res. Des.* 104 (2015) 681–694, <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2015.10.009>.

- 45 M. Lu, H. Xing, J. Jiang, X. Chen, T. Yang, D. Wang, P. Ding, Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals, *Asian J. Pharm. Sci.* 12 (2017) 115–123, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.007>.
- 46 Fuji Chemical Industries, the Specialty Excipient Neusilin®, 2015. [http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin\\_brochure.pdf](http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf). accessed 3 July 2020.
- 47 N.R. Jadhav, P.V. Irny, U.S. Patil, Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 38 (2017) 97–106, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.01.009>.
- 48 R.J. Dias, K.K. Mali, V.S. Ghorpade, V.D. Havaladar, V.R. Mohite, Formulation and evaluation of carbamazepine liquisolid compacts using novel carriers, *Indian J. Pharm. Educ. Res.* 51 (2) (2017) 69–78, <https://doi.org/10.5530/ijper.51.2s.52>.
- 49 S.T. Prajapati, H.H. Bulchandani, D.M. Patel, S.K. Dumaniya, C.N. Patel, Formulation and evaluation of liquisolid compacts for olmesartan medoxomil, *J. Drug. Deliv.* (2013), <https://doi.org/10.1155/2013/870579>.
- 50 C.M. Hentzschel, M. Alnaief, I. Smirnova, A. Sakmann, C.S. Leopold, Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80 (1) (2012) 130–135, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.08.001>.
- 51 J. Zeman, D. Vetchý, S. Pavloková, A. Franc, V. Pitschmann, M. Dominik, M. Urbanova, I. Sedenkova, Tubes for detection of cholinesterase inhibitors-Unique effects of Neusilin on the stability of butyrylcholinesterase-impregnated carriers, *Enzym. Microb. Technol.* 128 (2019) 26–33, <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2019.05.002>.
- 52 J. Zeman, D. Vetchý, S. Pavloková, A. Franc, V. Pitschmann, Unique coated neusilin pellets with a more distinct and fast visual detection of nerve agents and other cholinesterase inhibitors, *J. Pharm. Biomed.* 179 (2020) 1–30, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113004>.

- 53 M. Azad, J. Moreno, R. Dav'e, Stable and fast-dissolving amorphous drug composites preparation via impregnation of Neusilin® UFL2, *J. Pharmacol. Sci.* 107 (2018) 170–182, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.007>.
- 54 C.M. Hentzschel, A. Sakmann, C.S. Leopold, Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37 (2011) 1200–1207, <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.564184>.
- 55 B. Vraníkova, J. Gajdziok, Liquisolid systems and aspects influencing their research and development, *Acta Pharm. (Zagreb)* 63 (2013) 447–465, <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0034>.
- 56 B. Vraníkova, J. Gajdziok, D. Vetchý, Modern evaluation of liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods, *BioMed Res. Int.* 2015 (2015) 1–12, <https://doi.org/10.1155/2015/608435>.
- 57 B. Vraníkova, A. Niederquell, F. Ditzinger, Z. Sklupalova, M. Kuentz, Mechanistic aspects of drug loading in liquisolid systems with hydrophilic lipid-based mixtures, *Int. J. Pharm.* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119099>
- 58 M.A. Wagh, D.P. Kothawade, K.S. Salunkhe, N.V. Chavan, V.R. Daga, Techniques used in orally disintegrating drug delivery system, *Int. J. Drug Deliv.* 2 (2010), <https://doi.org/10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02018>.
- 59 L. Dobbetti, Fast-melting tablets: developments and technologies, *Pharmaceut. Technol. Eur.* 12 (2000) 32–42.
- 60 V.B. Yadav, A.V. Yadav, Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by liquisolid and compaction granulation technique, *JPSR* 1 (2009) 44–51.
- 61 A.F.R. Rodrigues, L.T. Yamane, V.S. Freidas, How to improve some properties and qualities of plant extracts and their derivatives using pharmacotechnical technology approach, in: M.C. Duarte, M. Rai (Eds.), *Therapeutic Medicinal Plants: from Lab to the Market*, CRC Press, Boca Raton, 2015, pp. 197–216.



- 62 B. Vraníkova, J. Gajdziok, *Liquisolid systems and aspects influencing their research and development*, *Acta Pharm. (Zagreb)* 63 (2013) 447–465, <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0034>.
- 63 B. Vraníkova, J. Gajdziok, D. Vetchý, *Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation*, *Pharmaceut. Dev. Technol.* 20 (2015) 839–844, <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.926921>.
- 64 B. Vraníkova, J. Gajdziok, *Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for liquisolid systems*, *Acta Pol. Pharm.* 72 (2015) 539–549.
- 65 B. Vraníkova, S. Pavloková, J. Gajdziok, *Experimental design for determination of effects of super disintegrant combinations on liquisolid system properties*, *J. Pharmacol. Sci.* 106 (2017) 817–825, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.11.002>.
- 66 B. Vraníkova, J. Gajdziok, P. Doležal, *The effect of superdisintegrants on the properties and dissolution profiles of liquisolid tablets containing rosuvastatin*, *Pharmaceut. Dev. Technol.* 22 (2017) 138–147, <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1089900>.
- 67 J. Baranauskaite, D.M. Kopustinskiene, R. Masteikova, J. Gajdziok, A. Baranauskas, J. Bernatoniene, *Effect of liquid vehicles on the enhancement of rosmarinic acid and carvacrol release from Oregano extract liquisolid compacts*, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 539 (2018) 280–290, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.12.034>.
- 68 F.J. Sayyad, S.L. Tulsankar, U.B. Kolap, *Design and development of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution*, *J. Pharm. Res.* 7 (2013) 381–388, <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.05.012>.
- 69 E. Pavani, S. Noman, I.A. Syed, *Liquisolid technique based sustained release tablet of trimetazidine dihydrochloride*, *Drug Invent. Today* 5 (2013) 302–310, <https://doi.org/10.1016/j.dit.2013.08.006>.

- 70 A. Khames, Liquisolid technique: a promising alternative to conventional coating for improvement of drug photostability in solid dosage forms, *Expert Opin. Drug Deliv.* 10 (2013) 2–9, <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.798297>.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри**  
**технологій**  
**фармацевтичних**  
**препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

« 15 » вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Інні МОТРІЮК**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток»  
керівник кваліфікаційної роботи: Євген СЕРДІЮК, к.фарм.н., асистент  
затверджений наказом НФаУ від « 01 » листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: рідинно-тверді системи, рослинні екстракти, аронія, глід, шипшина.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):  
вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):  
таблиць — 5, рисунків - 1

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	17.09.22	17.09.22
2	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	08.11.22	08.11.22
3	Євген СЕРДЮК, асистент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	04.12.22	04.12.22

7. Дата видачі завдання: « 15 » вересня 2022 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	вересень 2021	виконано
2	Планування експерименту	вересень-жовтень 2021	виконано
3	Проведення експерименту	жовтень-листопад 2022	виконано
4	Оформлення результатів	листопад-грудень 2022	виконано
5	Подання до ЕК	грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Інна МОТРЮК

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Євген СЕРДЮК

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

<b>№ з/п</b>	<b>Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)</b>	<b>Керівник кваліфікаційної роботи</b>	<b>Рецензент кваліфікаційної роботи</b>
1.	Мотрюк Інна Валеріївна	Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток	Research on the technology of including liquid extracts in the composition of tablets	ас. Сердюк Є. В.	доц. Рибалкін М. В.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

## **ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти  
№ 111229 від «18» січня 2023 р.**

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Мотрюк Інни Валеріївни, \_\_\_\_\_ курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток / Research on the technology of including liquid extracts in the composition of tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**1%**

**11%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Інні МОТРЮК**

**на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу  
таблеток».**

**Актуальність теми.** Технологія рідких твердих систем як підхід до виробництва твердих лікарських форм із високим вмістом рідини пропонує численні переваги, зокрема приготування твердих лікарських форм (таблетки або капсули) з рідкими АФІ, спрощення технології без використання попереднього отримання густого або сухого екстракту, які є нестабільними і складними при використанні у технології твердих лікарських форм. Тому дослідження у даній роботі є актуальними.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Під час проведення експериментальних досліджень було визначено фармако-технологічні властивості таблеткових мас, розроблено склад та технологію таблеток із введенням рідкого рослинного екстракту до їх складу, висновки та рекомендації обґрунтовані.

**Оцінка роботи.** Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасних методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Дмитро СОЛДАТОВ

« 05 » грудня 2022 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Інні МОТРЮК**

**на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток».**

**Актуальність теми.** Таблетки з рослинними екстрактами зазвичай готують із сухих рослинних екстрактів, отриманих шляхом розпилення або ліофільної сушки. Обидва методи сушіння є енерговитратними та потребують спеціального та дорогого обладнання. Крім того, отримані продукти можуть бути дуже гігроскопічними. Тому технологія рідких твердих систем як відповідна альтернатива цих методів є актуальною.

**Теоретичний рівень роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Здобувачем вищої освіти запропонована модифікована техніка рідинно-твердої системи для перетворення рідких екстрактів рослин у тверду лікарську форму без попереднього сушіння екстрактів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** У роботі наведено детальні експериментальні дослідження. Результати даної роботи можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

**Недоліки роботи.** У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт, роботу рекомендовано до захисту у Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Микола РИБАЛКІН

« 12 » грудня 2022 р.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу  
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ  
№ 6 від 21 грудня 2022 року**

**Голова:** завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

**Секретар:** к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-02б групи НФаУ 2023 року випуску Інни МОТРЮК

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., асистент Євген СЕРДЮК

Рецензент д.фарм.н., доц. Микола РИБАЛКІН

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-02б групи Інни МОТРЮК

(ім'я, прізвище)

на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток»

**Голова**

завідувач кафедри,  
доктор фарм. наук, проф.

\_\_\_\_\_

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

**Секретар**

к. фарм. н., доцент

\_\_\_\_\_

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Інна МОТРЮК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження технології включення рідких екстрактів до складу таблеток».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Інна МОТРЮК виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та робота може бути рекомендована до захисту в ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Дмитро СОЛДАТОВ

« 05 » грудня 2022 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Інна МОТРЮК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
технологій фармацевтичних препаратів

\_\_\_\_\_

Олександр КУХТЕНКО

« 21 » грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/