

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ З ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ КАПСУЛ НА
ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ НАСТОЙКИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Кристина ШЕПТУН

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів,

к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків,
к.фарм.н., доцент Володимир КОВАЛЬОВ

АНОТАЦІЯ

Дослідження присвячено розробці твердих желатинових капсул на основі рідкого екстракту складної настойки ЛРС. Обґрунтовано використання мацерації для екстрагування БАР та використання адсорбенту для їх збереження в технологічному процесі. Результати демонструють можливість створення ефективної та зручної лікарської форми на основі БАР ЛРС.

Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 45 сторінок, містить 4 таблиці, 4 рисунка, 36 джерел літератури.

Ключові слова: належна виробнича практика, складна настойка, лікарська рослинна сировина, адсорбція, екстракт.

ANNOTATION

The study is devoted to the development of hard gelatin capsules based on a liquid extract of a complex tincture of LRS. The use of maceration for the extraction of BAS and the use of an adsorbent for their preservation in the technological process are substantiated. The results demonstrate the possibility of creating an effective and convenient dosage form based on biologically active substances of medicinal plant raw materials.

The work consists of the following parts: review of literary sources, materials and methods of research, experimental part, general conclusions, list of sources used, appendices. The total volume of the work is 45 pages, contains 4 tables, 4 figures, 36 sources of literature.

Keywords: good manufacturing practice, complex tincture, medicinal plant raw materials, adsorption, extract.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Фітопрепарати у сучасній медицині	8
1.2 Методи отримання витягів біологічно активних речовин у фармації.....	11
Висновки до розділу 1.....	18
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Формування загальної концепції дослідження	19
2.2 Об'єкти дослідження	21
2.3 Методи дослідження.....	24
Висновки до розділу 2.....	29
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
3.1 Вивчення доцільності зміни методу екстрагування	30
3.2 Вибір допоміжних речовин з метою отримання твердої лікарської форми з вмістом БАР настойки	37
3.3 Розробка технологічної схеми одержання твердих желатинових капсул	41
Висновки до розділу 3.....	44
ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46
ДОДАТКИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GMP – належна виробнича практика;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активні речовини;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота;

ДФУ – державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

МКЯ – методики контролю якості;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок.

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасному світі, поряд з досягненнями синтетичної фармакології, спостерігається стійке зростання інтересу до використання природних джерел лікарських речовин, серед яких особливе місце займає лікарська рослинна сировина. Ця тенденція зумовлена низкою важливих факторів.

По-перше, зростає потреба у пошуку нових ефективних засобів для боротьби з інфекціями, що набувають резистентності до традиційних антибіотиків. Рослини, як складні біологічні системи, синтезують широкий спектр біологічно активних сполук з різними механізмами дії, що може допомогти подолати цю проблему.

По-друге, збільшується кількість хронічних захворювань, для лікування яких часто потрібні тривалі курси терапії. У цьому контексті препарати на основі рослинної сировини, завдяки своїй відносній м'якості дії та комплексному впливу на організм, можуть бути цінним доповненням до традиційних методів лікування.

По-третє, сучасне суспільство все більше уваги приділяє профілактиці та підтримці здоров'я, що стимулює попит на натуральні продукти з мінімальними побічними ефектами.

Лікарські рослини, завдяки своєму різноманітному хімічному складу, який включає алкалоїди, глікозиди, флавоноїди, терпеноїди, вітаміни та інші біологічно активні речовини, пропонують унікальні можливості для розробки інноваційних лікарських засобів. Цей складний комплекс сполук часто забезпечує синергічний ефект, що може бути більш ефективним, ніж дія окремих ізольованих речовин.

Важливо також зазначити, що використання рослинної сировини має глибокі історичні корені. Знання про цілющі властивості рослин накопичувалися протягом століть, формуючи основу традиційної медицини різних культур. Сучасна наука, використовуючи передові методи аналізу та

екстракції, такі як екстракція з використанням надкритичних флюїдів, мікрохвильова екстракція, ультразвукова екстракція та інші, дозволяє не тільки виділяти, ідентифікувати активні компоненти, але й оптимізувати процеси отримання стандартизованих екстрактів та готових лікарських форм на їх основі, забезпечуючи якість лікарського засобу, ефективність та безпеку за сучасними стандартами.

Таким чином, дослідження та розробка лікарських засобів на основі рослинної сировини є важливим напрямком сучасної фармації, що поєднує багатовіковий досвід традиційної медицини з досягненнями сучасної науки та технологій.

Мета роботи. Вдосконалення існуючого лікарського препарату шляхом створення на основі настойки твердої лікарської форми.

Завдання дослідження:

1. Провести комплексний літературний огляд щодо традиційного та сучасного використання настоек у сучасній та традиційній медицині, визначити актуальність їх застосування;
2. Здійснити порівняльний аналіз існуючих технологій отримання настоек та різних видів екстрактів з лікарської рослинної сировини, визначити переваги та недоліки кожного методу;
3. Обґрунтувати та запропонувати план дослідження, навести основні характеристики об'єктів та методів дослідження;
4. Визначити доцільність зміни методу екстрагування, перевірити та порівняти основні показники якості отриманих зразків екстрактів;
5. Провести експериментальні дослідження з отримання твердої лікарської форми з вмістом БАР складної настойки.
6. Запропонувати технологічну схему та коротку технологію промислового виробництва твердих желатинових капсул.

Об'єкт дослідження. Вдосконалення лікарського препарату шляхом отримання на його основі нової лікарської форми для покращення споживчих характеристик.

Предмет дослідження. Лікарський засіб у вигляді складної настойки на основі суміші лікарської рослинної сировини: глоду плодів, хмелю шишек, собачої кропиви трави, кропиви листя, шавлії листя, материнки трава, беладони листя, екстрагент етанол 40 % у співвідношенні 1:10.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було застосовано комплекс наукових методів, що включав теоретичний аналіз наукової літератури, синтез отриманих даних, абстрагування для виділення ключових факторів, логічний підхід для побудови гіпотез та висновків, формування та проведення експерименту, розрахункові методи для кількісного обґрунтування результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена лікарська форма у вигляді твердих желатинових капсул є зручною для застосування пацієнтами, маскує специфічний смак та запах, забезпечує швидке вивільнення діючих речовин в організмі. Результати дослідження можуть бути використані для масштабування виробництва та впровадження розробленої технології на промисловому підприємстві.

Апробація результатів дослідження і публікації: участь у V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 10-11 грудня 2024 р. з представленням доповіді на секційному засіданні кафедри Промислової технології ліків та косметичних засобів: «Вивчення доцільності зміни метода екстрагування для отримання складної настойки з метою удосконалення технологічного процесу».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: Робота складається з наступних частин: огляд літературних джерел, матеріали та методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, список використаних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 45 сторінок, містить 4 таблиці, 4 рисунка, 36 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Фітопрепарати у сучасній медицині

Фітотерапія або лікування з використанням лікарських рослин має безліч переваг для здоров'я. Вона пропонує натуральні альтернативи синтетичним лікам, часто з меншими побічними ефектами. Фітотерапія може покращити імунну систему, сприяти зниженню запалень та окислювального стресу в організмі. Крім того, вона може бути використана для профілактики та лікування різних хронічних захворювань, таких як діабет, серцево-судинні хвороби та захворювання шлунково-кишкового тракту. Нарешті, фітотерапія сприяє загальному зміцненню здоров'я та покращенню якості життя, використовуючи природні ресурси, які є доступними та можуть бути використані без зайвих зусиль [1].

У сучасній фармації фітотерапія займає провідне місце завдяки різноманітності лікарських форм, що дозволяють максимально ефективно використовувати цілющі властивості рослин. Далі представимо основні лікарські форми фітопрепаратів, які застосовуються сьогодні [2].

Настоянки, настойки та екстракти є основою багатьох фітопрепаратів. Отримані методом мацерації або перколяції спиртові та водні витяги забезпечують високу біодоступність активних речовин, що робить їх незамінними в арсеналі фітотерапії [2, 3].

Капсули та таблетки, завдяки сучасним технологіям, містять рослинні порошки та екстракти у зручній для прийому формі. Це не лише полегшує дозування, а й зберігає стабільність активних компонентів, захищаючи їх від зовнішнього негативного впливу на лікарську форму [4, 5].

Мазі та гелі використовують для зовнішнього застосування, вони забезпечують локальну доставку активних речовин. Вони допомагають при шкірних захворюваннях, запаленнях та болях, пропонуючи безпечну альтернативу синтетичним препаратам [6, 7].

Трав'яні чаї та відвари, як традиційні форми фітотерапії, які залишаються популярними і сьогодні. Поєднання простоти приготування та ефективності робить їх незамінними для профілактики та лікування різних захворювань [8, 9].

Рідкі форми фітопрепаратів, такі як сиропи та настої, мають свої особливості застосування, що робить їх незамінними для спеціальних груп пацієнтів. Вони особливо корисні при лікуванні респіраторних захворювань та підтримці імунної системи [10].

Ароматерапія та місцеве застосування ефірних олій є сучасним підходом до використання фітотерапії. Концентровані олії, видобуті з рослин, використовуються для інгаляцій, масажу та додавання до косметичних засобів, забезпечуючи широкий спектр терапевтичних ефектів [11].

Сучасна фармація має традиційні лікарські форми у своєму арсеналі і завдяки досягненням науки розробляються та впроваджуються нові та вдосконалюються традиційні лікарські форми. Така різноманітність дозволяє новим фітопрепаратам бути не тільки ефективними, а й зручними у застосуванні, що робить фітотерапію доступною та привабливою для широкого кола людей.

Настоянки відіграють ключову роль фітотерапії як зручна і ефективна форма використання лікувальних властивостей рослин. Екстракти отримують шляхом виснаження рослинного матеріалу в екстрагенті, що дозволяє отримати цінні активні речовини з високою часткою вилучення. Така лікарська форма легко дозується та швидко засвоюється організмом, забезпечуючи терапевтичну дію, однак їй притаманні і обмеження у застосуванні [12].

В останні роки значна увага приділяється розробці та застосуванню складних настоянок. Ці комплексні формули поєднують у собі кілька рослин із синергетичною дією, що посилює їх ефективність у лікуванні широкого спектру захворювань. Крім того, складні настоянки можуть включати добавки, спрямовані на поліпшення засвоєння активних компонентів і пролонгації дії.

Такі інновації відіграють важливу роль у вдосконаленні лікарських форм [13, 14].

Також огляд наведених вище джерел дав змогу сформулювати ряд недоліків, які роблять настійки менш зручними у деяких випадках застосування. До таких випадків можна віднести наступне.

1. Висока концентрація етанолу: настійки вимагають використання етанолу, і найчастіше у високих концентраціях, для отримання біологічно активних компонентів рослин. Це може обмежувати доступність для осіб, які страждають на алкогольну залежність або тих, кому протипоказано вживання алкоголю навіть у мінімальних кількостях.

2. Складність точного дозування: для досягнення оптимального ефекту настійки потрібне точне дозування, що може бути проблематичним для деяких груп пацієнтів та умов оточуючого середовища,

3. Можливість алергічних реакцій: у деяких випадках екстрактивні препарати можуть викликати алергічні реакції у людей з підвищеною чутливістю до певних рослин або їх компонентів.

Ці аспекти слід враховувати при виборі ЛФ для проведення фітотерапії, щоб максимально адаптувати лікування під індивідуальні потреби пацієнта та забезпечити безпеку та ефективність терапії [1].

Незважаючи на недоліки настоянок, дана лікарська форма залишається важливим інструментом у фітотерапії завдяки своїй високій біодоступності та швидкості дії. У сучасній фармацевтичній практиці кращими альтернативами настоянкам виступають такі форми [2, 3, 15]: екстракти та сухі порошки, які виступають більш концентрованими формами ліків, такі як рідкі, густі або сухі екстракти, можуть бути використані для приготування настійок, концентрованих розчинів або додані до харчових добавок або інших видів лікарських форм, які будуть запропоновані далі:

— капсули та таблетки: ці форми забезпечують стабільне дозування та зручність при прийомі, вони також дозволяють тривале зберігання без втрати ефективності активних компонентів;

– мазі та гелі: для зовнішнього застосування можуть бути на основі рослинних екстрактів, які забезпечують локальну дію на шкіру або слизову.

Кожна з цих лікарських форм має свої переваги в залежності від конкретних потреб пацієнта та характеру захворювання. Використання різноманітних форм дозволяє максимально адаптувати фітотерапію під індивідуальні особливості та потреби кожної людини.

Необхідність адаптації фіто-екстрактів до різних лікарських форм є важливим аспектом фармацевтичної технології. Замість використання екстрактів, які можуть мати обмеження у зберіганні та застосуванні, сучасні фармацевтичні та медичні працівники пропонують використання активних компонентів із рослин в інтеграції більш зручних для застосування та зберігання лікарських формах [16].

Так, наприклад, для капсул і таблеток переважно використовувати стандартизовані екстракти, які забезпечують стабільну концентрацію активних речовин та зручність дозування. Для мазей та гелів переважно використовувати масляні або водно-спиртові екстракти, які забезпечують легке проникнення активних компонентів через шкірні покриви. Спреї та аерозолі можуть містити екстракти у формі водних розчинів або емульсій для швидкого та рівномірного розпилення на поверхні шкіри або слизових оболонок [17].

Такий підхід підвищує зручність та доступність лікарських засобів на рослинній основі, розширює їх можливості застосування у медичній практиці. Використання сучасних технологій екстрагування дозволяє максимально зберігати і навіть підвищувати корисні властивості сировини, що робить фітотерапію більш ефективною та доступною для пацієнтів.

1.2 Методи отримання витягів біологічно активних речовин у фармації

Державна фармакопея України дає 2 основні види отримання екстрактів, це мацерація та перколяція [18].

Мацерація – це класичний метод екстракції, при якому подрібнена рослинна сировина настоюється в розчиннику (вода, етанол або їх комбінації) протягом певного часу. Протягом цього періоду відбувається поступове дифузійне перетікання цільових речовин із рослинних клітин у розчинник. Процес зазвичай проводять за кімнатної температури, що позитивно позначається на збереженні термолабільних сполук [2].

Механізм екстракції описується в наступному, що на молекулярному рівні мацерація заснована на дифузії та осмосі. Розчинник проникає всередину рослинних клітин, розчиняє речовини, що містяться в них і, завдяки різниці концентрацій, переміщається в об'єм розчину. Цей процес триває доти, доки не встановиться рівновага між концентрацією речовини всередині клітини та в розчиннику [19].

Незважаючи на простоту процесу екстракції методом мацерації виділяють фактори, які більшою чи меншою мірою можуть впливати на ефективність вилучення активних компонентів лікарської рослинної сировини. До цих факторів відносять природу розчинника, розмір частинок сировини, співвідношення сировини та розчинника. Далі наведемо коротку характеристику цих факторів [20].

Природа розчинника. Вибір розчинника визначається полярністю речовин, які видобуваються. Полярні речовини краще екстрагуються полярними розчинниками (вода, спирт), а неполярні неполярними (ефір, хлороформ) [21].

Розмір частинок сировини. Чим дрібніше подрібнена сировина, тим більша площа контакту з розчинником і тим ефективніше протікатиме екстракція. Але необхідно враховувати наступне, що для кожного виду сировини є свої рекомендовані ступені подрібнення, оскільки чим менше буде простору між частинками сировини, тим складніше буде проникнути екстрагенту між цими частинками, що негативно вплине на екстрагування. За таких ознак можна використовувати рекомендації до ступеня поріднення або

підбирати його в експериментальним шляхом для кожного конкретного випадку [18, 19].

Співвідношення сировини та екстрагента. Оптимальне співвідношення залежить від природи сировини та цільових речовин. Такий фактор оптимально підбирається експериментальним шляхом [18, 19].

Час мацерації (настоювання): це тривалість контакту рослинної сировини з екстрагентом у процесі екстракції методом мацерації. Цей параметр відіграє ключову роль ефективності вилучення цільових речовин з рослинних матеріалів. Тривалість процесу залежить від природи сировини, характеристики розчинника, розміру частинок сировини, температури та співвідношення сировини та екстрагента [18, 19].

До переваг мацерації відносять: простота виконання методу, м'які умови екстракції, що дозволяє зберегти термолабільні речовини, можливість використання різних розчинників [2, 22].

До недоліків мацерації відносять низьку ефективність методу вилучення БАР, особливо для важкорозчинних речовин, тривалість процесу, ризик мікробного забруднення екстракту, неповне вилучення речовин із глибоких шарів сировини [2, 22].

Більш ефективним, але й трудомістким є процес екстракції БАР з ЛРС методом перколяції. Суть методу в наступному. Подрібнену сировину поміщають у перколятор – спеціальна ємність із перфорованим дном. Розчинник поступово подається зверху, просочується через шар сировини та витікає знизу. За рахунок постійного оновлення розчинника і тіснішого контакту з сировинним матеріалом досягається повніше вилучення речовин.

Перколяція заснована на тих же принципах, що й мацерація, але за рахунок безперервного потоку розчинника процес протікає швидше, що пояснюється створенням постійної різниці концентрації на поверхні розподілу фаз [23].

Таким чином, виділяють основні переваги методу перколяції, це висока ефективність процесу вилучення, можливість отримання концентрованих

екстрактів, більш короткий процес порівняно з мацерацією. Однак такий досконаліший метод має і свої недоліки, які виражаються в наступному: потрібне спеціальне обладнання – перколятор, складніша, трудомістка та енерговитратна процедура порівняно з мацерацією.

Мацерація та перколяція – це класичні методи екстракції, які мають свої переваги та недоліки. Вибір методу залежить від конкретних завдань, властивостей рослинної сировини та необхідної якості екстракту. У сучасній фармацевтичній промисловості все частіше використовуються сучасніші методи екстракції, які дозволяють підвищити ефективність та селективність процесу вилучення біологічно активних речовин. Тому повинні бути сформовані додаткові фактори, які можуть вплинути на вибір того чи іншого досконалішого методу екстрагування, наприклад, природа цільових речовин, властивості рослинної сировини, необхідна якість екстракту та ін. [24].

Досягнення сучасних знань та технологій дозволяє створювати нові методи екстракції та удосконалювати існуючі. Деякі підходи в отриманні екстрактів наведемо далі [25].

Надкритична флюїдна екстракція. Принцип заснований на використанні речовини у надкритичному стані, найчастіше вуглекислого газу. У цьому стані речовина має властивості як рідини, так і газу, що створює високу розчинну здатність при низькій в'язкості створюючи високу дифузію. При певних значеннях температури та тиску надкритичний флюїд проникає глибоко в матрицю зразка і вибірково розчиняє цільові сполуки. Після зниження тиску флюїд перетворюється на газоподібний стан, і розчинені речовини конденсуються [26].

Мікрохвильова екстракція заснована на дипольно-релаксаційному механізмі нагрівання. Полярні молекули зразка поглинають енергію мікрохвильового випромінювання, що призводить до їхнього обертання та тертя. В результаті виділяється тепло, яке нагріває зразок та прискорює процес екстракції. Крім того, мікрохвильове випромінювання може викликати кавітацію у розчиннику, що додатково посилює процес вилучення [27].

Ультразвукова екстракція заснована на явищі кавітації – утворенні та схлопуванні бульбашок у рідині під дією ультразвукових хвиль. При розриві бульбашок виникають локальні зони з високим тиском та температурою, що призводить до руйнування клітинних стінок та прискоренню екстракції [28].

Ферментативна екстракція ґрунтується на використанні специфічних ферментів, здатних розривати певні хімічні зв'язки у матриці зразка. Ферменти каталізують гідроліз полісахаридів, білків та інших біополімерів, вивільняючи цільові сполуки [29].

Прискорена розчинна екстракція, яка полягає у використанні підвищеного тиску та температури для прискорення процесу екстракції. Підвищений тиск дозволяє використовувати рідини як розчинники при температурах вище їх нормальної точки кипіння, що збільшує розчинність багатьох сполук [30].

Відповідно вибір методу екстракції залежатиме, як мінімум, від таких факторів: тип рослинної сировини, цільові сполуки, необхідна чистота екстракту, масштаб виробництва, економічні міркування [31].

Підбиваючи підсумки методів екстракції, запропоновано таблицю порівняння сучасних підходів до проведення вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини, яка представлена в табл. 1.1 [2, 15].

Таблиця 1.1

Порівняльна таблиця методів екстрагування

Метод екстракції	Принцип дії	Переваги	Недоліки
1	2	3	4
Мацерація	Замочування сировини в розчиннику	Проста у виконанні, не потребує спеціального обладнання	Тривалий час екстракції, низька ефективність вилучення

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Перколяційна екстракція	Просочування розчинника через шар подрібненої сировини	Проста у виконанні, не потребує спеціального обладнання	Тривалий час екстракції, низька ефективність вилучення
Надкритична флюїдна екстракція	Використання надкритичного флюїду (частіше CO ₂) для вибіркового вилучення речовин	Висока селективність, м'які умови, екологічність, можливість варіювати властивості розчинника	Вимагає спеціального обладнання, може бути дорогим
Мікрохвильова екстракція	Нагрівання зразка мікрохвильовим випромінюванням для прискорення екстракції	Висока швидкість, низьке споживання розчинника, можливість екстракції термолабільних сполук	Обмеження для деяких матриць, потенційне пошкодження термолабільних з'єднань
Ультразвукова екстракція	Використання ультразвуку для створення кавітації та посилення масопереносу	Підвищення ефективності екстракції, скорочення часу процесу	Обмеження для летких з'єднань може викликати нагрівання зразка
Ферментативна екстракція	Використання ферментів для руйнування клітинних стінок	Висока специфіка, м'які умови	Висока вартість ферментів, необхідність оптимізації умов кожного ферменту

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Прискорена розчинна екстракція	Використання підвищеного тиску та температури для прискорення екстракції	Висока швидкість, ефективність, можливість використання різних розчинників	Вимагає спеціального обладнання, може бути небезпечним при роботі з легкозаймистими розчинниками
Рефлюксна екстракція	Постійне кип'ятіння суміші розчинника та сировини	Висока ефективність вилучення	Втрати летких речовин, енерговитратна
Мікрохвильова асистована екстракція	Схожа на мікрохвильову екстракцію, але з акцентом на нагрівання розчинника	Висока швидкість, можливість використання полярних розчинників	Обмеження для деяких матриць, потенційне пошкодження термолабільних з'єднань
Надкритична рідинна екстракція	Розширення можливостей надкритичної флюїдної екстракції за рахунок використання різних надкритичних рідин	Висока селективність, м'які умови, екологічність	Вимагає спеціального обладнання, може бути дорогим
Екстракція з використанням іонних рідин	Використання іонних рідин як розчинники	Висока розчинна здатність, екологічність	Висока вартість іонних рідин, обмежена доступність
Екстракція з використанням глибоких евтектичних розчинників	Використання дешевих та екологічно чистих розчинників	Низька вартість, екологічність	Обмежені дослідження щодо їх застосування

Висновки до розділу 1

1. Проведений огляд літературних джерел, встановлено актуальність використання БАР у сучасній медицині та фармації;
2. Наведено позитивні та негативні сторони використання фітопрепаратів, зокрема настоек;
3. Наведено сучасні погляди, щодо використання БАР ЛРС у більш зручних лікарських формах, зокрема як можливість більш точного дозування, можливостей застосування ліків та збереження їх властивостей;
4. Проведено огляд існуючих методів вилучення біологічно активних речовин із лікарської рослинної сировини, наведені їх короткі характеристики та проведення порівняння у вигляді позитивних та негативних сторон.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Формування загальної концепції дослідження

Основою для кваліфікаційної роботи стало вдосконалення лікарської форми з метою її актуалізації. Вже більше 20 років на фармацевтичному ринку України існує лікарський засіб у вигляді складної настоянки на основі суміші лікарської рослинної сировини: глоду плодів, хмелю шишек, собачої кропиви трави, кропиви листя, шавлії листя, материнки трава, беладони листя допоміжні речовини, готується на етанолі 40 % у співвідношенні 1:10. Настоянка відноситься за АТС-класифікацією до фармакологічної групи N05C M – снодійні та седативні препарати.

Настойка рекомендована до застосування для полегшення симптомів, що виникають при:

- клімактеричному синдромі легкого та середнього ступеня тяжкості, особливо при підвищеній тривожності, як у період пременопаузи, так і під час менопаузи, зокрема для зменшення припливів жару та надмірного потовиділення;
- вегето-судинній дистонії з тенденцією до підвищення артеріального тиску (за гіпертонічним типом), а також для підтримки нормальної роботи серця при гіпертонічній хворобі I ступеня;
- порушеннях сну легкого та помірного характеру, що не пов'язані з органічними ураженнями, у пацієнтів різного віку;
- астенічних та невротичних станах, таких як астено-невротичний синдром або нейроциркуляторна дистонія;
- необхідності нормалізації психоемоційного стану при значних психоемоційних навантаженнях.

Як було визначено у розділі 1 кваліфікаційної роботи, настоянки мають ряд недоліків пов'язаних із можливістю їх застосування. З метою підвищення комплаєнтності пацієнтів на меті роботи стало створення твердої лікарської форми на основі БАР складної настоянки.

Для виготовлення настойки у промислових умовах використовується метод вилучення БАР мацерація. Для перевірки повноти екстракції цей метод запропоновано порівняти з екстракцією за допомогою апарата Сокслета. Попередній план експерименту має наступні складові частини.

1. Отримання настойки, що складається з підготовки рослинної сировини, її ідентифікації та контролю якості. Далі подрібнення сировини до необхідного ступеня для оптимальної екстракції.

Проведення екстракції двома способами вилучення БАР (мацерація та за допомогою апарату Сокслета. Екстрагент та співвідношення сировини та екстрагенту залишаємо за встановленою рецептурою (етанол 40 %, 1:10).

Фільтрація отриманих настоек.

Контроль якості настоянки: визначення вмісту сухих речовин, визначення вмісту цільових біологічно активних речовин, визначення щільності.

2. Одержання екстракту, що полягає у концентруванні настойки за допомогою вакуум-випарної установки для видалення розчинника при низькій температурі для чого обов'язково контролюється температура та тиск у процесі випарювання. Далі необхідно провести та порівняти отримані екстракти для чого необхідно використати щонайменше наступні види фармацевтичного аналізу: визначення вмісту сухих речовин, визначення вмісту цільових біологічно активних речовин, визначення залишкового вмісту розчинника з метою доведення до стандарту рідкого екстракту, визначення мікробіологічної чистоти.

3. Розробка складу капсул. Вибір допоміжних речовин: наприклад, наповнювачів, розпушувачів, ковзних речовин), до яких найчастіше відносять:

- наповнювачі для збільшення об'єму і забезпечення додатковими технологічними властивостями: лактоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт, різні види крохмалю.

- розпушувачі, що застосовуються у складі рецептури для поліпшення вивільнення активної речовини та збільшення розчинності,

найбільш використовувані представники: кроскармелоза натрію, натрію крохмальгліколят, крохмаль та ін.

– ковзкі речовини, що застосовують для поліпшення технологічних властивостей порошку для набуття ним достатньої плинності та запобігання прилипанню до частин обладнання, до яких відносять магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид та ін.

Розробка рецептури. Експериментальний вибір оптимального складу допоміжних речовин та введення екстракту. Вивчення модельних зразків для встановлення складу з оптимальними технологічними властивостями для наповнення твердих желатинових капсул.

4. Капсулювання:

Підбір розміру капсул, що залежить від дозування діючих речовин та щільності суміші, далі наповнення капсул з використанням напіваавтоматичної капсулонапонюючої машини і проведення контролю основних показників якості наповнених твердих желатинових капсул.

Контролюємо: визначаємо маси вмісту капсул, час розпаду капсул, розчинність вмісту капсул, мікробіологічна чистота., ідентифікація та визначення цільових біологічно активних речовин.

5. Розробити технологічну блок-схему виробництва препарату та навести короткий опис технології виробництва твердих желатинових капсул у промислових умовах.

2.2 Об'єкти дослідження

Сировина для отримання настойки [32, 35].

Беручи до уваги наявну інформацію можна виокремити ефекти, які проявляє лікарський засіб, що пояснюється комплексною взаємодією його складових. Можна виділити наступні ефекти, які відповідають терапевтичним ефектам ЛРС, що входить до її складу.

Седативний: виражена заспокійлива дія.

Антисептичний та антимікробний: пригнічення росту бактерій та знезараження.

Покращення кровообігу: стимулювання кровопостачання головного мозку та серця (коронарний кровообіг).

Зменшення потовиділення.

Вплив на репродуктивну систему: підвищення тону матки та м'яка стимуляція функції статевих залоз.

Вплив на систему згортання крові: підвищення згортання крові.

Стимуляція шлунково-кишкового тракту: посилення секреторної активності.

Гіпотензивний ефект: зниження артеріального тиску.

Зменшення вегетативних порушень: полегшення симптомів, пов'язаних з дисфункцією вегетативної нервової системи (прискорене серцебиття, запаморочення).

Імуностимулюючий ефект: підтримка та зміцнення імунної системи.

Стресопротекторний ефект: підвищення стійкості організму до стресових факторів.

Біологічно активні компоненти плодів глоду, такі як флавоноїди, холін, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини та тритерпенові кислоти, забезпечують комплексний вплив на організм. Вони розширюють коронарні судини та судини головного мозку, покращуючи кровопостачання. Крім того, вони регулюють роботу серцевого м'яза, збільшуючи його скоротливість та зменшуючи збудливість, а також впливають на систему згортання крові, знижуючи ризик тромбоутворення. Завдяки впливу на центральну нервову систему, плоди глоду мають заспокійливий та гіпотензивний ефект.

Супліддя хмелю мають помірну заспокійливу дію, зумовлену складним комплексом біологічно активних речовин, серед яких ключову роль відіграє ефірна олія. Механізм седативної та снодійної дії пов'язаний з впливом компонентів ефірної олії на центральну нервову систему, що проявляється у заспокійливому ефекті, зменшенні тривожності та полегшенні засинання.

Також супліддя хмелю впливають на травну систему. Гіркі речовини стимулюють рецептори смаку та слизової оболонки шлунка, що сприяє покращенню травлення та підвищенню апетиту. Важливо зазначити, що цей механізм дії гіркот є рефлексним і пов'язаний зі збудженням парасимпатичної нервової системи.

Трава пустирника містить різноманітні біологічно активні речовини (стероїдні та флавоноїдні глікозиди, ефірну олію, алкалоїди, сапоніни, дубильні речовини), які зумовлюють її заспокійливі властивості. Механізм дії полягає у впливі на центральну нервову систему, зокрема, шляхом модуляції ГАМК-ергічної системи. Компоненти пустирника, взаємодіють з ГАМК-рецепторами, посилюючи гальмівні процеси в мозку, що призводить до зменшення збудження та тривожності. Крім того, пустирник сприяє нормалізації артеріального тиску завдяки спазмолітичній дії на судини. Важливою особливістю є здатність пустирника підсилювати дію інших седативних засобів.

Листя кропиви містить вітаміни (С, К, В), органічні кислоти, каротиноїди, дубильні речовини та мікроелементи. Механізм їхньої дії полягає у наступному: вітамін С та каротиноїди стимулюють імунітет, активуючи фагоцити та вироблення інтерферону. Вітаміни групи В та мікроелементи нормалізують обмін речовин, а залізо сприяє транспортуванню кисню. Деякі компоненти кропиви стимулюють гладку мускулатуру матки та кишечника, покращуючи їх тонус та перистальтику. Вміст калію та вітаміну К позитивно впливає на серцево-судинну систему, регулюючи ритм та згортання крові.

Листя шавлії містить дубильні речовини, флавоноїди (рутин), вітамін Р, ефірні олії, гіркоти та сальвін. Механізм дії: дубильні речовини та рутин зміцнюють капіляри, зменшуючи запалення. Сальвін діє як антибіотик, забезпечуючи антисептичний ефект. Гіркоти стимулюють секрецію шлункового соку, покращуючи травлення. Ефірні олії мають спазмолітичну та бактерицидну дію. Компоненти шавлії також зменшують потовиділення.

Трава материнки містить кумарини, вітаміни (зокрема С та групи В), сапоніни, органічні кислоти, ефірні олії (тимол, карвакрол) та мікроелементи. Завдяки цьому, материнка проявляє седативну дію за рахунок впливу ефірних олій на нервову систему. Кровоспинні властивості, ймовірно, зумовлені кумаринами. Антисептична дія забезпечується тимолом та карвакролом, які руйнують бактерії та грибки. Імуностимулююча дія пов'язана з вітаміном С, органічними кислотами та мікроелементами. Материнка також покращує мікроциркуляцію крові, можливо, за рахунок флавоноїдів, та може впливати на артеріальний тиск завдяки седативному ефекту. Вплив на жіночу репродуктивну систему (альгодисменорея, клімакс) може бути пов'язаний зі спазмолітичною дією та регулюванням гормонального фону.

Беладонне листя містить тритерпенові алкалоїди (атропін, гіосциамін), які блокують мускаринові холінорецептори, що зумовлює основні ефекти. Блокада цих рецепторів у гладких м'язах викликає спазмолітичну дію (розслаблення м'язів внутрішніх органів). Блокада в секреторних залозах зменшує їхню секрецію (сухість у роті, пригнічення потовиділення). В серці блокада призводить до збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), а в м'язах ока – до розширення зіниць (мідріаз). У великих дозах можливий вплив на центральну нервову систему. Беладонна отруйна, потребує обережного застосування та призначення лікаря.

2.3 Методи дослідження

Настойку отримували 2 методами: мацерація, як описано в ДФУ та з використанням апарату Сокслета.

Апарат Сокслета використовується для вилучення необхідних речовин із твердих матеріалів за допомогою розчинника. Процес починається з нагрівання розчинника в нижній колбі. Утворена пара піднімається по спеціальній трубці догори, де відбувається її конденсація в зворотному холодильнику. Сконденсований розчинник стікає безпосередньо на зразок, який розміщений у картриджі (гільзі) в середній частині апарату. Проходячи

крізь зразок, розчинник розчиняє цільові компоненти. Розчинник з розчиненими речовинами поступово накопичується в екстракторі. Коли рівень рідини досягає певного критичного значення, спрацьовує сифон, і рідина автоматично зливається назад у колбу. Цей цикл, що включає нагрівання, випаровування, конденсацію, екстракцію та злив, повторюється циклічно, забезпечуючи повне вилучення потрібних речовин із зразка з мінімальною витратою розчинника. Отже, розчинник безперервно циркулює системою, ефективно витягуючи цільові компоненти. Завдяки цьому методу досягається максимальне вилучення речовин та автоматизація процесу. Апарат Сокслета представлено на рисунку 2.1.

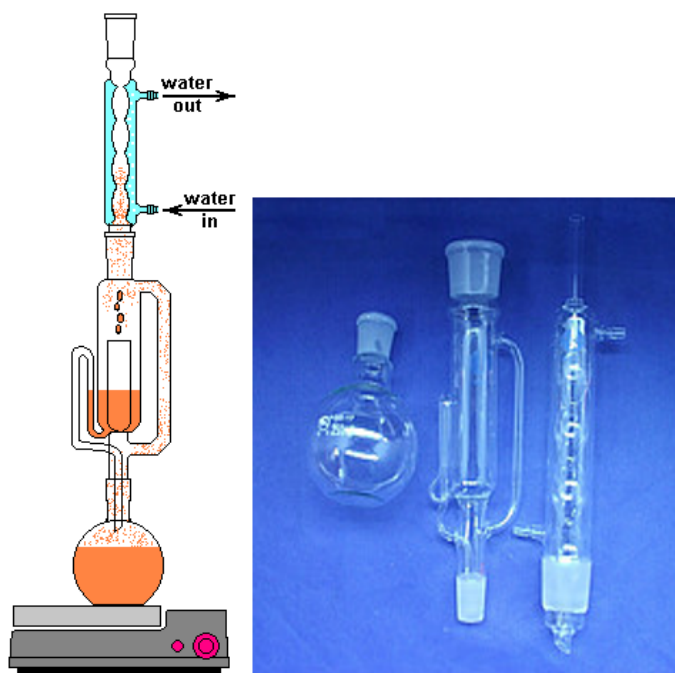


Рис. 2.1 Апарат Сокслета

Випробування для зразків отриманих екстрактів.

Опис. Органолептично.

Ідентифікація.

1.1 Флавоноїди. Реакція препарату з розчином алюмінію хлориду в 96 % етанолі в присутності етанолу (40 %) Р і розгляданні розчину в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. Має з'явитися жовтувато-зелена флуоресценція.

1.2. Флавоноїди. Реакція препарату з порошковим цинком і кислотою хлористоводневою в присутності 96 % етанолу. Рожево-оранжевий або червоно-оранжевий колір свідчить про наявність флавоноїдів.

2. Поліфенольні сполуки. При додаванні до зразку настійки води, 1 % розчину заліза (III) хлориду має з'явитися буро-зелене забарвлення розчину.

3.1 Сапоніни. При додаванні до настійки води і збовтуванні поява піна, яка зберігається протягом 30 с свідчить про наявність сапонінів.

3.2 Сапоніни. При додаванні хлороформу і кислоти сірчаної поява забарвлення нижнього шару розчину в жовтий або червоно-жовтий колір, також свідчить про наявність сапонінів.

4. Алкалоїди. При додаванні до зразку настійки розчину кислоти хлористоводневої і нагріванні утворюється рідина, при внесенні до якої краплі розчину кислоти фосфорномолібденової утворюється дрібнодисперсний осад світло-жовтого кольору.

Відносна густина. Визначення проводимо за методикою ДФУ, 2.2.5 (N). Метод 2.

Сухий залишок. Визначення проводимо за методикою викладеною у ДФУ, 2.8.16 (N).

Кількісне визначення. Сума флавоноїдів, у перерахуванні на рутин проводиться у відповідності до вимог ДФУ, 2.2.25. Метод абсорбційної спектрофотометрії.

Випробовуваний розчин. 1 мл зразка настійки поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл розчину алюмінію хлориду в 96 % етанолі, 0,1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, довести об'єм розчину етанолом 40 % до позначки та перемішати.

Через 30 хв виміряти оптичну густину випробовуваного розчину за допомогою спектрофотометра за довжини хвилі 400 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовувати в якості розчину порівняння розчин, що необхідно виготовити у мірній колбі місткістю 50 мл з додаванням 1 мл зразку

настойки, 0,1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та етанолу 40 %, яким необхідно довести вміст колби до позначки.

Вміст суми флавоноїдів у випробовуваних зразках, у перерахунку на рутин, у відсотках, обчислюють за формулою 2.1:

$$X = \frac{A \cdot 50}{200} \quad (2.1)$$

де, А – оптична густина випробовуваного розчину;

200 – питомий показник поглинання розчину рутину з алюмінію хлоридом в 96 % етанолі, визначений за довжини хвилі 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахуванні на рутин, має бути не менше 0,04 %.

Згідно з методиками Державної Фармакопеї України, було проведено фармако-технологічні випробування експериментальних зразків сумішей отриманих на основі комбінації допоміжних речовин та рідкого екстракту. Досліджували такі параметри: фракційний склад, вміст води, текучість, насипна щільність до та після усадки, кут природного укосу та однорідність змішування.

Визначення об'ємної густини та густини після усадки проводили наступним чином: зважений зразок порошку масою 20 г обережно висипали в градуйований циліндр об'ємом 50 мл, реєструючи початковий об'єм (V_0). Для досягнення усадки циліндр піддавали 1250 ударам, після чого фіксували кінцевий об'єм (V_{1250}). На основі отриманих об'ємів розраховували індекс стисливості (ІС), що характеризує здатність порошку до ущільнення, та коефіцієнт Хауснера (КХ), який є відношенням об'ємів до та після усадки. Розрахунки проводили за формулами 2.2 та 2.3.

$$IC = 100 \times (V_0 - V_{1250}) / V_0 \quad (2.2)$$

$$KH = V_0 / V_{1250} \quad (2.3)$$

Для визначення кута природного укосу 20 г порошкового матеріалу повільно пропускали через лійку, розміщену на відстані 2-4 см від верхівки утвореної купи порошку. Після повного висипання матеріалу вимірювали висоту та діаметр основи конуса, що утворився. Кут природного укосу розраховували, як відношення висоти до $\frac{1}{2}$ основи.

Для визначення вмісту вологи використовували інфрачервоний експрес-аналізатора Sartorius MA-150. Зразки порошкового матеріалу для інкапсулювання масою аналізували при температурі 105 °C з точністю до 0,01 % та 1 мг. Зазвичай для сухих порошкових матеріалів значення вологості становить ≤ 5 %. Вологовміст маси для інкапсулювання також визначали за допомогою.

Для визначення часу розпадання капсул в умовах *in vitro* використовували тестер розпаду, дотримуючись методики, описаної в ДФУ 2.0. Робочу ванну тестера наповнювали дистильованою водою та термостатували при температурі $37 \pm 2^\circ\text{C}$. В кожну з шести пробірок, що знаходяться в тестері, обережно поміщали по одній капсулі. Механізм тестера забезпечує вертикальні рухи кошика з частотою 29-32 цикли за хвилину, при цьому сітка кошика протягом усього випробування залишається зануреною в рідину. Процес вважати завершеним після повного розпаду всіх шести капсул.

Висновки до розділу 2

1. Сформовано загальну концепцію проведення дослідження та розроблено план проведення дослідження у відповідності до завдання кваліфікаційної роботи;

2. Оскільки робота передбачається з зразком вже існуючого лікарського препарату з визначеними терапевтичними ефектами, то проведено структурування основних лікувальних властивостей і наведено короткий огляд ЛРС з акцентом на механізм дії;

3. Наведено методи досліджень для зразків екстрактів, визначення основних технологічних параметрів зразків у вигляді порошків модельних складів, маси для інкапсулювання, що відповідає вимогам ДФУ 2.0 та дає змогу розробки технологію одержання твердих желатинових капсул з використанням рідкого екстракту в якості АФІ.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Вивчення доцільності зміни методу екстрагування

Використання рослин як джерела лікарських засобів має багатовікову історію. Від найдавніших часів і до сьогодні, лікарські рослини відіграють важливу роль у традиційній та сучасній медицині. Вони є джерелом різноманітних біологічно активних сполук, що володіють широким спектром фармакологічної дії. Розвиток наукових методів аналізу та екстракції дозволив ідентифікувати та виділити ці сполуки, створюючи основу для розробки нових ефективних лікарських препаратів. Даний напрямок досліджень залишається актуальним і сьогодні, оскільки рослинний світ продовжує бути невичерпним джерелом потенційних ліків для боротьби з різними захворюваннями.

Відповідно до розробленого плану дослідження готуємо настойку двома способами

Приготування настойки варіант 1.

Настойку готують 1:10, екстрагент етанол 40 %. У досліді використовували суміш лікарської рослинної сировини, яка відповідає складу складної настойки та відповідну кількість етанолу 40 %. Сировину завантажували в ємність для настоювання, яке відбувалося протягом 3 діб, далі злив, віджимання шроту, відстоювання отриманого екстракту та фільтрація.

Отриманий зразок складної настойки розділяємо на 3 частини. Першу використовуємо безпосередньо піддаємо аналізу у відповідності до МКЯ. Другу частину упарюємо за допомогою вакуум-випарного апарату до стану, що відповідає рідкому екстракту співвідношення 1:1. Третю частину упарюємо максимально.

Приготування настойки варіант 2.

Приготування за допомогою апарату Сокслета. Співвідношення 1:10 із етанолом 40 %. Час проведення екстракції – 6 годин. Отримано три зразка настойки. Отриманий зразок складної настойки розділяємо на 3 частини. Першу використовуємо безпосередньо піддаємо аналізу у відповідності до

МКЯ. Другу частину упарюємо за допомогою вакуум-випарного апарату до стану, що відповідає рідкому екстракту співвідношення 1:1. Третю частину упарюємо максимально. Перед аналізом зразки настойки розводимо етанолом до стану настойки 1:10.

Процес починається з підготовки сировини: лікарську рослинну сировину подрібнювали, просіювали, зважували необхідну кількість за рецептурою, перемішували та поміщували у спеціальний «патрон» апарату. Готували екстрагент – етанол 40 %. Екстрагент поміщували в нижню колбу з круглим дном.

Потім збирали апарат: круглодонну колбу встановити на нагрівну плиту, на неї встановлюють екстрактор Сокслета, куди поміщають патрон зі зразком. Дуже важливо, щоб верхній край патрона був вище рівня верхнього згину сифонної трубки екстрактора – це забезпечує правильну роботу сифонного механізму. Зверху на екстрактор встановлюють зворотний холодильник і перевіряють герметичність всіх з'єднань. До конденсатора підключити систему охолодження рециркулятор охолодженої води, для конденсації парів розчинника [33].

Процес екстракції. Нагрівальна плита нагріває екстрагент у колбі до кипіння. Пари розчинника піднімаються по бічній трубці екстрактора до конденсатора, де охолоджуються та конденсуються, перетворюючись на рідину. Конденсований розчинник стікає краплями на патрон із зразком, проходячи крізь нього та розчиняючи цільові сполуки. Розчинник з розчиненою речовиною поступово накопичується в екстракторі. Коли рівень рідини досягає верхнього згину сифонної трубки, відбувається спорожнення (сифонування) екстрактора назад у круглодонну колбу. Ці цикли випаровування, конденсації, екстракції та сифонування повторюються циркуляційно, забезпечуючи безперервний процес екстракції без необхідності постійного нагляду [34].

Отримані зразки були проаналізовані у відповідності до методик контролю якості з використанням якісних реакцій, кількісного визначення

суми флавоноїдів, визначення суми екстрактивних речовин, відносної густини, сухого залишку та проведення з використанням методом тонкошарової хроматографії з використанням стандартних зразків хлорогенової кислоти, кавової кислоти, гіперозиду та рутину.

Опис. Зразки складних настоек мають червоно-коричневий колір, запах ароматний специфічний.

З часом допускається випадіння осаду.

Випробування на якісні реакції представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Якісні випробування зразків

№	Якісна реакція	Спостереження	Варіант настойки	Відповідність
Якісні реакції для ідентифікації флавоноїдів				
1	2	3	4	5
1	Реакція препарату з розчином алюмінію хлориду в 96 % етанолі в присутності етанолу 40 % і розгляданні розчину в УФ- світлі за довжини хвилі 365 нм	жовтувато-зелена флуоресценція	1	відповідає
			2	відповідає
2	Реакція препарату із порошком цинку і кислотою хлористоводневою в присутності 96 % етанолу	рожево-оранжевий	1	відповідає
			2	відповідає
Якісні реакції для ідентифікації поліфенольних сполук				

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
3	Додавання до зразку складної настойки води очищеної, 1 % розчину заліза (III)	буро-зелене забарвлення розчину	1	відповідає
			2	відповідає
Якісні реакції для ідентифікації сапонинів				
4	Додаванні до зразку настойки води очищеної і збовтування виникає піна, яка зберігається протягом 30 с	З'являється піна, зберігається більше 30 секунд	1	відповідає
			2	відповідає
5	Додавання до зразку складної настойки хлороформу і кислоти сірчаної	забарвлення нижнього шару розчину в червоно-жовтий колір	1	відповідає
			2	відповідає
Якісні реакції для ідентифікації алкалоїдів				
6	Додавання до зразку настойки розчину кислоти хлористоводневої і нагрівання, далі додати краплю розчину кислоти фосфорномолібденової	дрібнодисперсний осад світло-жовтого кольору	1	відповідає
			2	відповідає

Якісні реакції показали наявність основних груп БАР в зразках настоек виготовлених двома різними методами.

Сухий залишок у настойках показує кількість влучених нелетких речовин, що залишаються після повного випаровування розчинника (етанолу). Він показує концентрацію екстрактивних речовин, чим більший

сухий залишок, тим більше діючих речовин міститься в ній. Також цей показник використовується для ідентифікації, стандартизації і контролю якості виробництва. ДФУ 2.0 встановлює вимоги до проведення випробування у настойках. Дослід на сухий залишок має наступні результати:

- зразок настойки за варіантом 1 – 2,40 %;
- зразок настойки за варіантом 2 – 2,37 %.

Також зразки настойки дослідили за показником відносна густина, який у настойках характеризує співвідношення маси певного об'єму настойки до маси такого ж об'єму води при певній температурі (20 °C). Цей показник залежить від декількох факторів: кількісний і якісний склад екстрактивних речовин, чим їх більше тим вища густина. Вміст етанолу: чим вищий вміст етанолу в настойці, тим нижча її відносна густина.

Тобто відносна густина відображає загальний склад настойки або сумарний вплив екстрактивних речовин та етанолу на густину розчину. Даний показник також використовується для ідентифікації, стандартизації та контролю якості. Відхилення від заданих меж може свідчити про невідповідність якості препарату. Випробування зразків показало наступні результати:

- зразок настойки за варіантом 1 – 0,95 %;
- зразок настойки за варіантом 2 – 0,95 %.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у зразках настойки проводили за методикою контролю якості на препарат у відповідності до методу абсорбційної спектрофотометрії відповідно до вимог ДФУ, 2.2.25. Методика та формула для розрахунку наведена у розділі 2 кваліфікаційної роботи. В експерименті були отримані наступні результати:

- зразок настойки за варіантом 1 – 0,66 %;
- зразок настойки за варіантом 2 – 0,65 %.

У відповідності до отриманих результатів порівняння двох методів екстрагування не показало значущої переваги будь-якого з них. Однак метод

мацерації значно простіший хоча і потребує більше часу для виготовлення лікарського засобу.

Виготовлені зразки настойки також були досліджені на можливість отримання рідкого або густого екстракту. Використовували вакуум-випарний апарат. З зразків було виготовлено настойку, рідкий екстракт у співвідношенні 1:1 та зразок, який максимально випарили. Зразки були досліджені за основними показниками якості (після розведення етанолом відповідної концентрації до стану настойки). Також було зроблено порівняльне дослідження основних БАР у всіх зразках методом ТШХ. Характеристика хроматографічної пластини наведена на рис. 3.1.

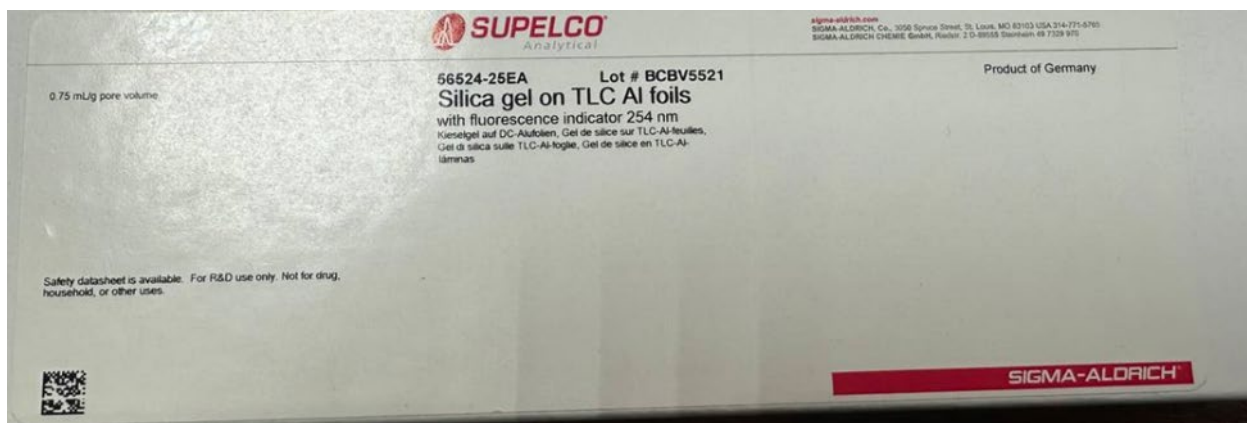


Рис. 3.1 Характеристика хроматографічної пластини

В експерименті використовували стандартні зразки хлорогенової кислоти, кофейної кислоти, гіперозиду та рутину.

Приготування фармакопейних стандартних зразків.

2 мг ФСЗ ДФУ хлорогенової кислоти, 2 мг ФСЗ ДФУ кавової кислоти, 2 мг ФСЗ ДФУ гіперозиду та 5 мг ФСЗ ДФУ рутину розчиняють у 20 мл метанолу.

Пластина: ТШХ-пластинка із шаром силікогеля F254 Р.

Рухлива фаза: мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10:10:30:50)

Нанесення: 30 мкл зразків і 10 мкл розчину порівняння, смугами.

Відстань: 15 см від лінії старту.

Висушування: при температурі 100-105 °С.

Прояв: Теплу пластини обприскують розчином 10г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру метанолі, потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогол 400 метанолі, сушать на повітрі протягом 30 хвилин і переглядають під УФ лампою при довжині хвилі 365 нм.

Результати дослідів представлені на рис. 3.2.

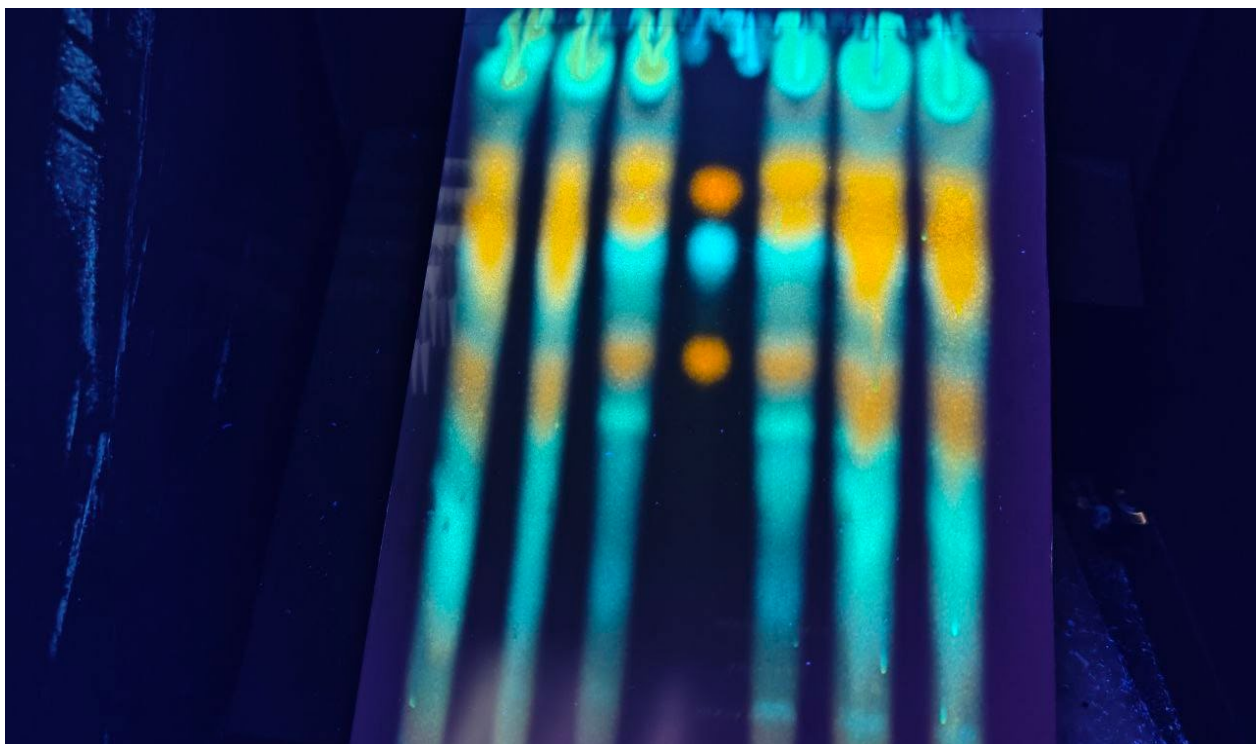


Рис. 3.2 Хроматографічне порівняння зразків настойки, розташування зразків у наступному порядку з ліва на право: 1. настойка отримана методом мацерації; 2. настойка отримана методом мацерації, випарена до співвідношення 1:1, для дослідів розведена етанолом; 3. настойка отримана методом мацерації, випарена у 15 разів від початкової маси, для дослідів розведена етанолом; 4. розчин, що містить фармакопейні стандартні зразки; 5. настойка отримана за допомогою апарата Сокслета; 6. настойка отримана за допомогою апарата Сокслета, випарена до співвідношення 1:1, для дослідів розведена етанолом; 7. настойка отримана за допомогою апарата Сокслета, випарена у 15 разів від початкової маси, для дослідів розведена етанолом.

Проведений комплекс випробувань дає можливість зробити висновок, що зміна процесу екстрагування даного складу не призведе до більшого вилучення екстрактивних речовин з заданого складу складної настойки. Проведені дослідження дали змогу отримати рідкий екстракт з настойки. Буде доцільним в подальших дослідженнях отримати з запропонованого складу рідкий екстракт минаючи стадію отримання настойки для збереження екстрагенту. Подальша частина роботи спрямована на вибір допоміжних речовин з метою отримання твердої лікарської форми з вмістом БАР настойки.

3.2 Вибір допоміжних речовин з метою отримання твердої лікарської форми з вмістом БАР настойки

Влагоадсорбційний метод вважається ефективним і економічно доцільним способом введення рідкого екстракту у склад твердої лікарської форми. Незважаючи на деякі обмеження, його переваги часто переважають недоліки. Цей метод широко застосовується у фармацевтичній та косметичній промисловості, оскільки дозволяє вирішити ряд важливих завдань, таких як покращення зберігання, транспортування, дозування особливо при виробництві твердих лікарських форм, наприклад, таблеток та капсул. Крім того, адсорбція на носії може забезпечити захист нестабільних компонентів екстракту, чутливих до впливу вологи, температури, окиснення та ін. Порошок, що отримується в результаті, зазвичай, володіє достатніми технологічними властивостями, що полегшує його подальшу обробку.

Суть методу полягає в нанесенні рідкого екстракту на пористий носій, що має високу адсорбційну здатність. Носій, діючи як губка, вбирає рідкий екстракт, після чого проводиться процес сушіння для видалення залишків вологи екстракту. У результаті отримують сухий, сипучий порошок, в якому активні речовини екстракту рівномірно розподілені по всьому об'єму носія. Це забезпечує однорідність складу та дозування.

Як носії використовують різні речовини, серед яких найбільш поширеними є крохмаль, декстрини, мальтодекстрини, целюлоза, лактоза та

ін. Їхня популярність обумовлена гарною розчинністю у воді, низькою вартістю, біосумісністю та доступністю. Полісахариди добре підходять для адсорбції водно-спиртових екстрактів. Також застосовують неорганічні речовини, такі як діоксид кремнію (аеросил), карбонат кальцію і фосфат кальцію. Також в якості носіїв можуть використовуватися інші речовини, наприклад, такі як, полівінілпіролідон (ПВП) і поліетиленгліколь (ПЕГ).

Процес влагоадсорбції включає кілька етапів: підготовку рідкого екстракту, підготовку носія, змішування екстракту з носієм, сушіння отриманої суміші і, при необхідності, подрібнення та просіювання сухого порошку для отримання потрібної фракції. Для сушіння можуть застосовуватися різні методи, такі як вакуумне сушіння, розпилювальне сушіння або сушіння в псевдозрідженому шарі, вибір яких визначається властивостями екстракту та носія.

Ключові властивості, які повинен мати адсорбент це:

- висока адсорбційна здатність;
- інертність;
- безпека та біосумісність;
- достатні технологічні властивості.

Таким чином проведення вибору допоміжних речовин починали з вибору речовини, яка зможе адсорбувати вологу, забезпечити достатню сипкість. Для досліду використовували Aeroperl 300, Syloid 244 FP та Syloid XDP 3050 – це аморфні синтетичні діоксиди кремнію, які використовуються як адсорбенти та допоміжні речовини у різних галузях, включаючи фармацевтичну. Незважаючи на загальне хімічне походження, вони відрізняються за своїми фізичними властивостями, що визначає їхнє специфічне застосування. Інформаційна складова вказує на можливість поглинання до 3 об'ємів рідини, що залежить від типу рідини.

Наступне випробування мало визначити ступінь поглинання рідкого екстракту. Для цього використовували наважку відповідної марки адсорбенту, завантажували у змішувач і при постійному перемішуванні через форсунку

подавали екстракт, по чергово у співвідношенні 1:1; 1:1,5; 1:2. Перемішування проводили впродовж 10 хв. Отриману масу на даному етапі оцінювали візуально за зовнішніми ознаками. Результати експерименту представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Визначення адсорбційної здатності в заданих умовах

Адсорбент	Співвідношення адсорбент/екстракт	Сипкість маси (+сипуча; - не сипуча)	Примітки
Aeroperl 300	1:1	+	Комкування маси
	1:1,5	-	Комкування маси
	1:2	-	Прилипає до рук
Syloid 244 FP	1:1	+	Однорідна
	1:1,5	-	Комкування маси
	1:2	-	Прилипає до рук
Syloid XDP 3050	1:1	+	Однорідна
	1:1,5	-	Однорідна
	1:2	-	Комкування маси

За даних ознак було зроблено припущення про використання в подальшому дослідженні зразка марки Syloid 244 FP у співвідношенні адсорбент екстрагент 1:1. У порівнянні з Syloid XDP 3050 він має майже вдвічі більшу насипну густину, що має позитивно вплинути при наповненні капсул. Відповідний зразок готували з введенням екстракту шляхом розпилювання при постійному перемішуванні. Далі проводили перемішування до 10 хв. Проводили визначення вологовмісту і було визначено його на рівні 5 %. Досліджували технологічні характеристики маси. Результати випробувань наведені в таблиці 3.3.

Отримані дані показують значення сипучості, які знаходяться в межах, що визначається як «добра» але вони майже в пограничному стані до задовільної. Для покращення сипкості маси, після її підсування додавали

магнію стеарат, який являє собою магнієву сіль стеаринової кислоти. За описом це дрібний білий порошок, жирний на дотик. Його основна властивість це зменшення тертя між частинками порошку та між порошком і обладнанням, що покращує текучість маси та запобігає злипанню. Таким чином він має забезпечити легке та рівномірне наповнення капсул.

Таблиця 3.3

Технологічні характеристики маси

Технологічний параметр	Одиниці виміру	Отриманні значення	Класифікація текучості
Насипна густина до усадки	г/мл	$0,74 \pm 0,010$	-
Насипна густина після усадки	г/мл	$0,86 \pm 0,013$	-
Індекс Карра	-	13,95	11-15 добра
Коефіцієнт Хауснера	-	1,162	1,12-1,18 добра
Кут природного укосу	град	$33 \pm 0,6$	31-35 добра

Розрахунок дози показав, що маси для однієї капсули має становити становить 505 мг. У відповідності до типорозміру капсул для наповнення було використано капсулу № 0. Наповнення капсул проводили за допомогою ручного капсулятора на 100 осередків. Отримані капсули мають наступний склад:

<i>Рідкий екстракт</i>	- 250 мг	- 49,5 %
<i>Syloid 244 FP</i>	- 250 мг	- 49,5 %
<i>Магнію стеарат</i>	- 5 мг	- 1,0 %
505 мг		100 %

3.3 Розробка технологічної схеми одержання твердих желатинових капсул

Технологічна блок-схема виготовлення капсул представлена на рис. 3.3.

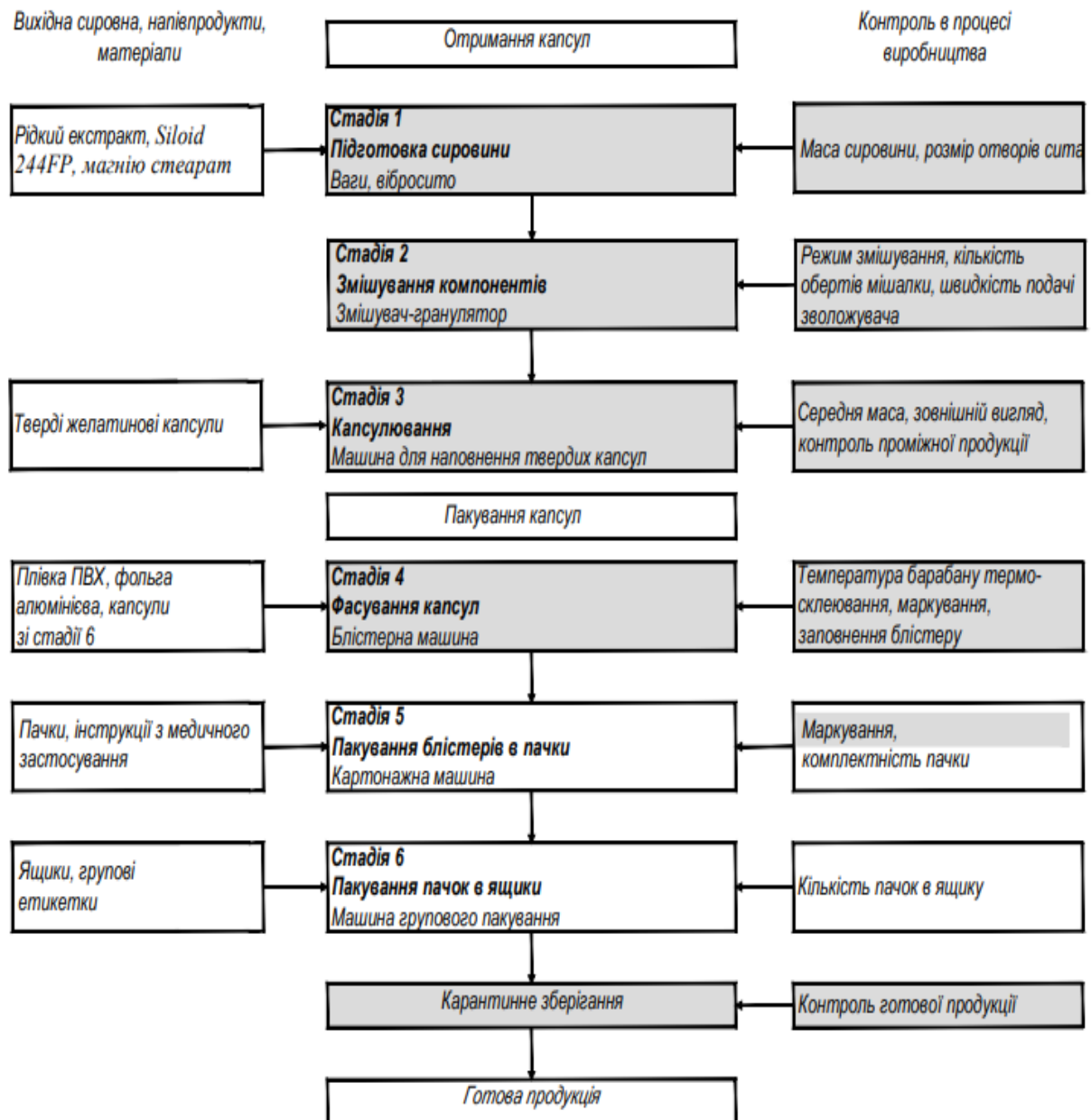


Рис. 3.3 Технологічна блок-схема виготовлення твердих капсул на основі БАР складної настойки

Стадія 1. Підготовка сировини. Уся сировина та матеріали проходять вхідний контроль якості субстанції, вихідної сировини, допоміжних матеріалів та матеріалів первинного пакування. Вхідний контроль якості проводить

відділ контролю якості. З використанням ємностей відповідного розміру проводять зважування компонентів поокремо у відповідності до рецептури.

Сировину поміщають в збірники і передають для просіювання на вібросито. Збірники маркують етикеткою з вказівкою найменування сировини, серії, дати, прізвище, підпис апаратника.

Просіяну сировину поміщують у збірники, маркують і передають на наступну стадію «змішування компонентів».

Стадія 2. Змішування компонентів. Змішування компонентів рецептури проводять у змішувачі-грануляторі. В ємність гранулятора завантажують просіяний Syloid 244 FP. Ємність з рідкий екстрактом під'єднати до механізму подачі рідини. Почати перемішування, увімкнути подачу рідкого екстракту крізь форсунки для рівномірного розподілення в масі. Розпилення відбувається при постійному перемішування на низьких обертах. По завершенню подачі рідкого екстракту перемішування проводити 10 хв. В ємність додати магнія стеарат і проводити перемішування 5 хв.

Після закінчення перемішування відбирають пробу для проміжного контролю якості.

Вивантажують масу крізь сито у збірник маркують і передають на стадію 3 «Капсулювання».

Стадія 3. капсулювання. Тверді желатинові капсули з кришкою наповнюють сумішшю по 0,505 г. На капсулонаповнюючої машини закріплюють етикетку із вказівкою найменування препарату, серії, кількості, дати, прізвища і підпису апаратника.

Процес наповнення капсул на автоматичній машині для наповнення твердих желатинових капсул складається з 8 послідовних операцій:

1. подача капсул у матричні гнізда;
2. розкриття порожніх капсул;
3. устанавлення капсул за заданим рівнем;
4. об'ємне дозування капсул;
5. відбракування;

6. закриття капсул кришками;
7. виштовхування наповнених капсул;
8. знепилювання капсул.

Під час процесу капсулювання проводять контроль середньої маси вмісту капсули. Контроль проводиться на місці, з використанням електронних вігів. Наповнені капсули з машини спрямовують крізь апарат для видалення залишків пилу до збірника(ів). По завершенню процесу збірники маркують, закривають, попередньо відібравши пробу для проведення аналізу ВКЯ за основними показниками якості. При отриманні позитивного висновку наповненні капсули передають на стадію «Фасування» та послідовно упаковку.

Стадія 4. Фасування. Фасування проводять в класі чистоти, який відповідає класу чистоти виробництва капсул. Капсули фасують по 10 шт в контурну чарункову упаковку із стрічки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої, поліграфічної, лакованої.

Стадія 5-6. Упаковка. Проводиться з використанням автоматичної лінії або на столах для пакування з використанням ручної праці пакувальників. Упаковка складається з формування пачки в яку вкладають по 2 блістера капсул №10 та інструкції для медичного застосування. Пачки укладають в ящик по 100 шт.

По завершенню процесу пакування відбирають зразки для контролю якості продукції, саму продукцію розміщують у складі для карантинного зберігання до отримання сертифікату якості на готову продукцію. Далі готова продукція може бути розміщена у основному складі для готової продукції та може бути реалізована.

Висновки до розділу 3

1. Проведено вивчення доцільності зміни методу екстрагування для підвищення повноти екстрагування і встановлено, що існуючий метод мацерації задовольняє максимальне вилучення БАР з ЛРС;

2. Проведено порівняльну характеристику з використанням стандартних зразків у зразках настойки та екстрактів на їх основі виготовлених методом мацерації та з використанням апарату Сокслета і встановлено їх наявність у досліджуваних зразках;

3. Проведені дослідження дали змогу запропонувати використання рідкого екстракту на основі настойки для отримання твердих желатинових капсул у якості вдосконаленої лікарської форми;

4. Проведено вибір допоміжних речовин у якості адсорбуючого агента для максимального збереження БАР, в якості якого обрано Syloid 244 FP, який задовольняє потреби технологічного процесу;

5. Запропоновано склад капсул та досліджено основні показники якості;

6. Складено технологічну блок-схему та наведено опис технологічного процесу виготовлення твердих желатинових капсул на основі БАР складної настойки.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження підтверджує актуальність використання біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини у сучасній медицині та фармації, враховуючи як позитивні, так і негативні аспекти застосування фітопрепаратів, зокрема настоек.

2. Дослідження підкреслює необхідність пошуку більш зручних лікарських форм для БАР ЛРС з метою покращення точності дозування, розширення можливостей застосування та збереження властивостей діючих речовин.

3. Проведені дослідження показали, що метод екстрагування мацерація є оптимальним для даного випадку, забезпечуючи максимальне вилучення цільових сполук. Порівняльний аналіз настоек та екстрактів, отриманих різними методами (мацерація та екстракція Сокслета), підтвердив наявність необхідних БАР у досліджуваних зразках.

4. Обґрунтовано доцільність використання рідкого екстракту на основі настойки для створення твердих желатинових капсул як вдосконаленої лікарської форми. Це рішення дозволяє покращити дозування та зручність застосування препарату.

5. Обґрунтовано вибір методу введення рідкого екстракту до маси для забезпечення максимального збереження БАР у процесі виробництва капсул. Syloid 244 FP, як адсорбент відповідає вимогам технологічного процесу та забезпечує необхідні властивості кінцевого продукту.

6. Запропоновано склад твердих желатинових капсул та досліджено їх основні показники якості, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України ДФУ 2.0.

7. Розроблено технологічну блок-схему та наведено короткий опис технологічного процесу виробництва твердих желатинових капсул на основі БАР складної настойки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 486 с.
3. Chaachouay N., Zidane L. Plant-derived natural products : a source for drug discovery and development. *Drugs and Drug Candidates*. 2024. № 3(1). P. 184-207.
4. Orodispersible dosage forms with rhinacanthin-rich extract as a convenient formulation dedicated to pediatric patients / T. Suksawat et al. *Pharmaceutics*. 2024. № 17(8). P. 994. URL: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/8/994> (Date of access: 12.12.2024).
5. Technology of processing plant extracts using an aluminometasilicate porous carrier into a solid dosage form / K. Kostelanská et al. *Pharmaceutics*. 2022. № 14(2). P. 248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213981/> (Date of access: 12.12.2024).
6. Gupta R., Gupta G. Formulation development and evaluation of anti-inflammatory potential of *Cordia obliqua* topical gel on animal model. *Pharmacog J*. 2017. № 9(6). P. 93-98.
7. The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds : a randomized clinical trial / E. Nasiri et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016. № 189. P. 107-116.
8. Teas, Infusions, and Decoctions... What's the Difference? Raglan Herbal Dispensary. 2021. URL: <https://www.raglanherbaldispensary.nz/blogs/journal/teas-infusions-and-decoctions-whats-the-difference> (Date of access: 12.12.2024).
9. Exploring plants with flowers: from therapeutic nutritional benefits to innovative sustainable uses / E. Coyago-Cruz et al. *Foods*. 2023. № 12(22). P. 4066. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002124/> (Date of access: 12.12.2024).

10. Comparing different extraction methods for oral syrup formulation of major bioactive compounds from *Cordia Myxa* fruit / A. Larkia et al. *Eurasian Chem. Commun.* 2020. № 2. P. 953-960.

11. Applications of essential oils and plant extracts in different industries / P. Bolouri et al. *Molecules.* 2022. № 27(24). P. 8999. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36558132/> (Date of access: 12.12.2024).

12. Phytochemicals: extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts / A. Altemimi et al. *Plants (Basel).* 2017. № 6(4). P. 42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937585/> (Date of access: 12.12.2024).

13. Multicomponent polyphenolic extracts from *Vaccinium corymbosum* at lab and pilot scale. Characterization and effectivity against nosocomial pathogens / E. Gato et al. *Plants (Basel).* 2021. № 10(12). P. 2801. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34961272/> (Date of access: 12.12.2024).

14. Preparation and study of the substance of multicomponent dry extract of belisa as a stage of pharmaceutical development of sedative capsules / O. Shmalko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2020. № 3. P. 28-32.

15. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants / C. Bitwell et al. *Scientific African.* 2023. № 19. P. 1585 URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227623000443?via%3Dihub> (Date of access: 12.12.2024).

16. Dry emulsions as a promising adaptation in pharmaceutical dosage formulations: A review of recent developments and biopharmaceutical significance / E. A. Madawi et al. *J. of Drug Delivery Sc. and Technology.* 2024. Vol. 96. P. 5712 URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224724003812> (Date of access: 12.12.2024).

17. Онишків О. І., Вронська Л. В., Грошовий Т. А. Розробка методик стандартизації таблеток з екстрактом кори осики. *ScienceRise.* 2016. № 3/4. С. 23-29.

18. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

19. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.

20. Shafodino F. S., Lusilao J. M., Mwapagha L. M. Preparation of medicinally active extracts and phytochemical characterisation of phytoconstituents from medicinal plants. *Nat Prod Res.* 2024. № 38(20). P. 3508-3518.

21. Dhawan D., Gupta J. Comparison of different solvents for phytochemical extraction potential from *Datura metel* plant leaves. *Int J Biol Chem.* 2017. № 11. P. 17–22.

22. Rasul M. G. Conventional extraction methods use in medicinal plants, their advantages and disadvantages. *IJBASAC.* 2018. № 2(6). P. 10-14.

23. Wang W. Y., Qu H. B., Gong X. C. Research progress on percolation extraction process of traditional Chinese medicines. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2020. № 45(5). P. 1039-1046.

24. Abubakar A. R., Haque M. Preparation of medicinal plants: basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020. № 12(1). P. 1-10.

25. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med Aromat Plants.* 2015. № 4(3). P. 1000196. URL: https://www.researchgate.net/profile/Arvind_Singh56/post/What_are_the_best_extraction_methods_for_herbal_plants/attachment/5bf2ff2dcfe4a764550348f1/AS%3A694745709936640%401542651693022/download/1.pdf (Date of access: 12.12.2024).

26. Phytochemicals: Extraction methods, identification, and detection of bioactive compounds from plant extracts / K. P. Ingle et al. *J Pharmacogn Phytochem.* 2017. № 6. P. 32-36.

27. Microwave-assisted extraction of functional compounds from plants: A Review / H. López-Salazar et al. *BioResources*. 2023. № 18(3). P. 6614-6638.

28. Ultrasonic extraction and its working principle. Hielscher Ultrasonics. URL: <https://www.hielscher.com/ultrasonic-extraction-and-its-working-principle.htm> (Date of access: 12.12.2024).

29. Enhancing efficiency of enzymatic-assisted extraction method for evaluating bioactive compound analysis in mulberry: an optimization approach / A. A. Tizón et al. *Agronomy*. 2023. № 13(10). P. 2548. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4395/13/10/2548> (Date of access: 12.12.2024).

30. What is Accelerated Solvent Extraction? ThermoFisher Scientific. URL: <https://www.thermofisher.com/ua/en/home/industrial/chromatography/chromatography-sample-preparation/automated-sample-preparation/accelerated-solvent-extraction-ase.html> (Date of access: 12.12.2024).

31. Bhan M. Ionic liquids as green solvents in herbal extraction. *Int J Adv Res Dev*. 2017. № 2. P. 10-2.

32. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармацевт. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

33. Soxhlet Extraction – What is it? How does it work? *Hielscher Ultrasonics*. URL: <https://www.hielscher.com/soxhlet-extraction-setup-and-function.htm> (Date of access: 12.12.2024).

34. Принцип роботи екстракційних установок по Сокслету. Plurima Lab Technologies. URL: <https://plurima.com.ua/ua/a429071-printsip-raboty-ekstraktsionnyh.html> (дата звернення: 12.12.2024).

35. Клімапін. ХФЗ «Червона Зірка». URL: <https://zvezda.kharkov.ua/ua/catalog/klimapin-nastoyka-po-100-ml.html> (Дата звернення: 12.12.2024).

36. Ісламова Г. О. Фітотерапія клімактеричних розладів. *Health of woman*. 2019. № 9(145). С. 58-63.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Кристина
Шептун**

секційне засідання
Кафедра промислової технології ліків
та косметичних засобів

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м. Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА