

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Фармацевтичний факультет**  
**Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ  
ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМА РЕЙНО»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм24(1,10)-01  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньо-професійної програми Фармація  
Дар 'я СЛИЗЬКОВА

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
промислової технології ліків та косметичних засобів, к.  
фарм. н., доцент  
Ірина КРИКЛИВА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
кафедри аптечної технології ліків ,к.фарм.н., доцент  
Марина БУРЯК

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 4 таблиці, 15 рисунків, список використаних джерел 30 найменувань.

В кваліфікаційній роботі представлено вибір допоміжних речовин при розробці твердих капсул для лікування синдрому Рейно. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір допоміжних речовин, АФІ та технологію одержання капсул. Доведено, що розроблені капсули відповідають вимогам ДФУ за всіма показниками якості.

*Ключові слова:* синдром Рейно, тверді желатинові капсули, сухі рослинні екстракти, нікотинова кислота, склад, технологія, контроль якості.

## ANOTANION

The qualification work contains 41 pages, 4 tables, 15 figures, list of sources used 30.

The qualification work presents the selection of excipients in the development of hard capsules for the treatment of Raynaud's syndrome. The selection of excipients, API and technology for obtaining capsules are theoretically and experimentally substantiated. It is proven that the developed capsules meet the requirements of the State Federal University for all quality indicators.

*Key words:* Raynaud's syndrome, hard gelatin capsules, dry plant extracts, nicotinic acid, composition, technology, quality control.

## ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Етіологія та патогенез синдрому Рейно.....	7
1.2. Нікотинова кислота. Функції в організмі та участь в обмінних процесах.....	11
Висновки до розділу 1.....	19
Розділ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
2.1. Характеристика об'єктів дослідження.....	20
2.2. Характеристика методів дослідження.....	25
Висновки до розділу 2.....	29
Розділ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМА РЕЙНО	
3.1. Дослідження технологічних та фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів .....	30
3.2. Вибір допоміжних речовин для суміші для інкапсулювання в складі капсул.....	33
3.3. Вибір оптимальної концентрації вологорегулятора.....	34
3.4. Вибір оптимальної концентрації лубриканта.....	36
3.5. Розробка технології твердих капсул з нікотиновою кислотою та сухими екстрактами .....	37
Висновки до розділу 3.....	40
Висновки.....	41
Список використаних джерел.....	42
Додатки.....	45

## **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ДФУ – Державна фармакопея України;

СР – синдром Рейно;

СЕ – сухий екстракт;

ТЛФ – тверда лікарська форма.

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Синдром Рейно – це захворювання, при якому судини, особливо на пальцях рук і ніг, піддаються судорожному звуженню у відповідь на холод або стрес. Це призводить до обмеження кровопостачання, що може спричинити неприємні симптоми [29].

Синдром Рейно торкається багатьох людей по всьому світу – 3–5% дорослого населення. Дебютує переважно у віці 20 – 30 років. Жінки страждають нею у 2– 9 разів частіше, ніж чоловіки. У 80% випадків ця патологія не має під собою якоїсь основи, виникає раптово у раніше здорових пацієнтів. 20% випадків становлять прояви цього захворювання, що виникають і натомість інших патологічних станів. Прогресуючи, призводить до атрофії тканин аж до виникнення виразок, що не гоються, і гангрени [16,18,29].

Дана патологія не просто завдає пацієнту фізичного та психологічного дискомфорту, а й у ряді випадків призводить до його інвалідизації. Своєчасне звернення до лікаря та адекватне лікування допоможе стабілізувати процес, уникнути розвитку ускладнень та надовго зберегти високу якість життя пацієнта [18,28,29].

**Мета та завдання дослідження.** Метою даної кваліфікаційної роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології твердих капсул для лікування синдрому Рейно. Завдання які потрібно провести наступні:

1. Провести аналіз і узагальнити літературні данні згідно етіології та патогенезу синдрому Рейно;
2. Теоретично та на підставі експериментальних досліджень обґрунтувати склад твердих капсул з нікотиною кислотою та сухими екстрактами імбиру та гінкго білоба;
- 3.Провести комплекс фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень розроблених капсул;
4. Розробити оптимальний склад та обґрунтувати раціональну технологію виробництва твердих капсул.

**Об'єкт дослідження.** В якості об'єктів дослідження були використані – нікотинова кислота, сухі екстракти імбиру та гінкго білоба, допоміжні речовини, тверді желатинові капсули.

**Предмет дослідження.** Вибір допоміжних речовин при розробці оптимального складу та раціональної технології вітчизняного лікарського засобу у формі твердих капсул для лікування синдрому Рейно та дослідження якості розробленого препарату.

**Методи дослідження.** У ході виконання експериментальної частини кваліфікаційної роботи використані органолептичні, фізико–хімічні та фармако–технологічні методи досліджень

**Апробація результатів дослідження та публікації.** Результати дослідження представлені на V науко-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», яка відбулась у м. Харків, 23 жовтня 2025р. В збірнику матеріалів конференції були представлені тези на тему «Relevance of the development of hard gelatin capsules for the treatment of Raynaud's syndrome», де доведена доцільність створення розробки твердих желатинових капсул для лікування синдрому Рейно [30].

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота представлена на 41 сторінці машинописного тексту, містить 4 таблиці, 15 рисунків. Робота складається з 3 розділів, висновків до них, загальних висновків, списку використаних джерел, що включає 30 найменувань.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Етіологія та патогенез синдрому Рейно

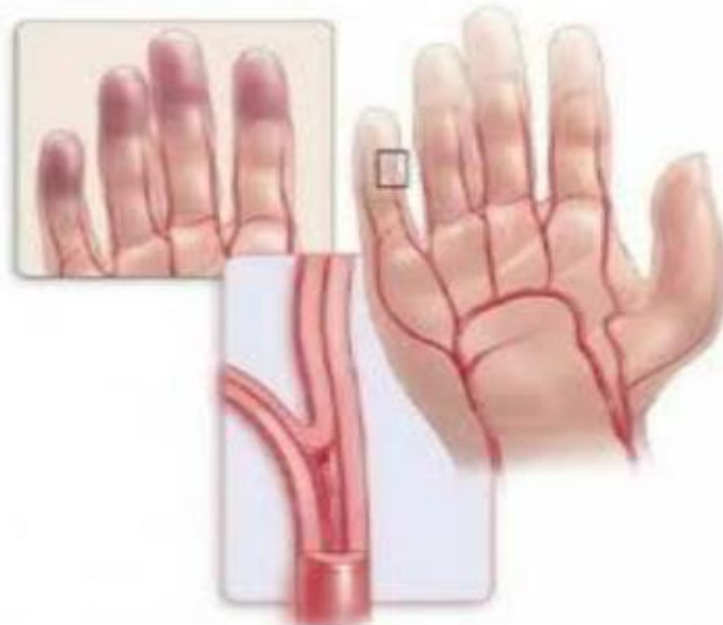


Рис. 1.1 Синдром Рейно

*Синдром Рейно* – вазоспастичне захворювання, що характеризується пароксизмальним розкладом артеріального кровообігу в судинах кінцівок (стоп і кістей) під впливом холоду або емоційного хвилювання. Він виникає як вторинний стан на фоні системних захворювань сполучної тканини (колагенозів). Ревматоїдного артриту, васкулітів, а також ендокринних, неврологічних та гематологічних порушень або професійних чинників. Клінічна картина характеризується нападами трифазної зміни кольору шкіри пальців, підборіддя чи носа: ішемічне збліднення, ціаноз та реактивна гіперемія. Тривалий перебіг синдрому спричиняє прогресуючі трофічні порушення тканин [29]. Цей синдром є вторинним патологічним станом, що виникає на фоні системних захворювань сполучної тканини (склеродермія, системний червоний вовчак), ревматоїдного артриту та системних васкулітів. Також він може бути наслідком патології симпатичних гангліїв, діенцефальних

розладів, ендокринних і гематологічних порушень або компресії судинно-нервових пучків. Важливу роль у розвитку синдрому відіграють професійні чинники, зокрема тривала вібрація та системне охолодження [16,29].

У патогенезі даного синдрому ключову роль відіграють ендогенні вазоконстриктори: катехоламіни, ендотелін та тромбоксан А2. Клінічний перебіг патології класично поділяють на три послідовні фази: ішемічну, ціанотичну та гіперемічну [16,18,29].

Ішемічна фаза зумовлена спазмом периферичних артеріол і подальшим спорожненням капілярного русла, що візуально проявляється локальним зблідненням шкіри [18,29].

Друга фаза характеризується депонуванням крові у венулах та артеріовенозних анастомозах, внаслідок чого ішемічне збліднення змінюється ціанозом [18,29].

Заключна фаза – реактивна гіперемія – супроводжується інтенсивним почервонінням шкірних покривів [18,29].

За відсутності чітких етіологічних чинників, характерних для вторинного синдрому, діагностують хворобу Рейно (ідіопатичну форму). У її генезі ключову роль відводять спадковості, ендокринним дисфункціям, психоемоційним травмам, а також хронічній нікотиновій та алкогольній інтоксикації [29].

### **Клінічна картина**

Симптоматика зумовлена пароксизмальним вазо спазмом та подальшим ішемічним ушкодженням тканин. У типових випадках уражаються II та IV пальці кистей і стоп, рідше – ніс, вушні раковини та підборіддя. Початкові напади зазвичай короткочасні та рідкісні, провокуються холодом, психоемоційним стресом або курінням. Напад починається раптово з відчуттям

Похолодання та парестезії - шкіра набуває характерного алебастрово-білого кольору. Оніміння згодом змінюється печінням, розпираючим або «ламаючим» болем. Завершується пароксизм інтенсивною гіперемією шкіри та відчуттям жару [16,29].

## Прогресування та ускладнення

У міру розвитку патології напади частішають, стають спонтанними та можуть тривати до 1 години. Після піку ішемії настає ціанотична фаза, що супроводжується пастозністю (набряклістю) тканин. У міжнападний період спостерігається стійка гіпотермія та ціаноз кінцівок. Характерною ознакою є симетричність та послідовність ураження: спочатку дистальні відділи кистей, згодом – стоп. Тривалий перебіг хвороби призводить до серйозних трофічних порушень:

- ✓ Формування виразок, що важко гоються та осередків некрозу;
- ✓ Дистрофія нігтьових пластин;
- ✓ Остеоліз та деформація дистальних фаланг;
- ✓ Розвиток гангрени [29].

## Діагностика та терапія

При підозрі у пацієнта такого захворювання як синдром Рейно, його направляють на консультацію до лікаря ревматолога та судинного хірурга. Для верифікації змін у дистальних відділах артерій застосовують *ангіографія*, яка дозволяє виявити ділянки нерівномірного стенозу, тотальну обструкцію судин та відсутність капілярних мереж. *Капіляроскопія* нігтьового ложа та передньої та передньої поверхні ока допомагає візуалізувати морфологічні зміни мікро судинного рисунка, що вказують на порушення перфузії. Для оцінки мікроциркуляції використовують *лазерну доплерівську флоуметрію*, яка виявляє дефекти метаболічної та міогенної регуляції, а також зниження вено артеріальних реакцій. У міжнападний період для провокації вазоспазму та оцінки динаміки кровотоку проводиться *холодова проба* [29].

Основним принципом лікування є елімінація провокуючих чинників: повної відмови від куріння, уникнення переохолодження, вібраційного впливу та інших несприятливих побутових і виробничих факторів. Ключове значення має діагностика та лікування первинного захворювання. Фармакотерапія базується на призначенні вазодилаторів. Найбільш ефективними є антагоністи кальцію (ніфедипін, нікардипін, дилтіазем) та препарати вазопростану

(алпростадил). За клінічними показаннями призначають інгібітори АПФ (каптоприл) та селективні блокатори  $5\text{HT}_2$  – серотонінових рецепторів (кетансерін) [9,28].

### **Комплексна терапія та невідкладна допомога при синдромі Рейно**

До схеми лікування обов'язково включають антиагреганти : дипірідамол, пентоксифілін та низькомолекулярні декстрини (наприклад – реополіглюкін). У випадках прогресування захворювання та резистентності до консервативної терапії розглядається питання про хірургічне втручання – симпатоектомію або гангліоектомію. Купірування гострого ішемічного нападу передбачає негайне зігрівання кінцівок у теплій воді, розтирання вовняною тканиною та вживання гарячих напоїв. При затяжному перебігу пароксизму показано ін'єкційне введення спазмолітиків (дротаверину, платифіліну) або діазепаму. У важких випадках застосовуються лікувальні блокади [9,28].

### **Прогноз та профілактика**

Прогноз при синдромі Рейно безпосередньо залежить від характеру перебігу та швидкості прогресування основної патології. Загалом перебіг синдрому вважається відносно сприятливим: ішемічні напади можуть спонтанно регресувати у разі зміни способу життя, кліматичних умов, професійної діяльності або після курсу санаторно – курортного лікування. Оскільки специфічних заходів первинної профілактики не існує, основна увага приділяється вторинній профілактиці. Вона полягає в елімінації тригерних факторів, що провокують вазоспазм – хронічного переохолодження, вібраційного впливу, тютюнопаління та надмірних психоемоційних навантажень [28].

## **1.2. Нікотинова кислота. Функції в організмі та участь в обмінних процесах**

Вперше нікотинову кислоту синтезували 1866 року. Але про її вітамінні властивості дізналися майже через 100 років – на початку ХХ століття під час спалаху пелагри [25].

Нікотинова кислота (ніацин, вітамін В3, РР вітамін) представляє собою водорозчинний вітамін, що відіграє ключову роль у багатьох окисно-відновних реакціях, синтезі ферментів, а також в обміні ліпідів та вуглеводів у живих клітинах. Нікотинамід (амід нікотинової кислоти  $C_6H_6N_2O$ ) має аналогічні біологічні властивості. Цей вітамін в організмі людини і тварин трансформується в нікотинамід, який входить безпосередньо до складу коферментів [15,25].

Ніацин є одним із п'яти вітамінів, відсутність яких у раціоні людини пов'язана з пандемією. Нікотинова кислота використовується вже більше 50 років для збільшення рівня ЛПВЩ (ліпопротеїнів високої щільності) у крові, а також, як було з'ясовано у ряді контрольованих випробувань на людині, може застосовуватися для зменшення ризику серцево-судинних захворювань [15,25].

### **Функції ніацину в організмі. Участь в обмінних процесах**

Нікотинова кислота сприятливо впливає на нервову та серцево-судинну системи; підтримує у здоровому стані шкіру, слизову оболонку кишечника та ротової порожнини, нормалізує роботу шлунку та підшлункової залози. Ніацин бере участь у вуглеводному, енергетичному та жировому обміні, чинить антисклеротичну дію, запобігає виникненню гострого інфаркту міокарда та стенокардії, покращує загальний стан організму людини, зменшує головний біль, покращує травлення. Як і інші вітаміни групи В, ніацин потрібен організму людини для ферментів, що забезпечують клітини енергією. Цей вітамін бере участь більш ніж у 50 ферментативних реакцій і має значний вплив на здоров'я шкіри, слизової оболонки травного тракту, язика, на утворення еритроцитів – червоних кров'яних тілець [15,25].

### *Регуляція холестерину та кровопостачання*

Вітамін В3 необхідний підтримки функцій багатьох ферментів. Вживання ніацину є вкрай ефективним для нормалізації рівнів ліпідів у крові. Нікотинова кислота надає стимулюючий вплив на функцію органів кровотворення, посилюючи процес утворення еритроцитів і в меншій мірі лейкоцитів. Також він має гіполіпідемічну дію, розширює дрібні кровоносні судини та покращує мікроциркуляцію [25].

### *Окислювально-відновлювальний потенціал*

Всмоктування нікотинової кислоти, що надійшла з їжею, відбувається в шлунку, дванадцятипалій кишці і тонкому кишечнику. Всмоктується нікотинова кислота надходить у кров, де вона перетворюється на нікотинамід, і далі в печінку. У печінці нікотинамід перетворюється на дифосфонуклеотиди та трифосфонуклеотиди і відкладається у вигляді зазначених сполук. У крові нікотинова кислота міститься переважно в еритроцитах. Тобто. вітамін В3 є попередником молекул, які відіграють важливу роль в окисно-відновних реакціях у клітинах; він може сприяти антиоксидантному та метаболічному ефекту як ферментний кофактор. Ніацин в організмі людини перетворюється на нікотинамід, який входить до складу коферментів деяких дегідрогеназ (групи ферментів з класу оксидоредуктаз): нікотин-амід-аденін-динуклеотиду (НАД) і нікотин-амід-аденін-динуклеотид-фосфату (НАДФ). У даних молекулярних структурах нікотинамід виступає в ролі донора та акцептора електронів і бере участь у життєво важливих окислювально-відновних реакціях, що актуалізуються десятками різних ферментів. Як ко фактор ензимів нікотинамід задіяний у метаболізмі білків, жирів і вуглеводів, пуриновому обміні, тканинному диханні, розпаді глікогену. Ніацин бере участь у репарації ДНК, тобто. у виправленні її хімічних ушкоджень та розривів. Тобто. цей вітамін задіяний у відновленні генетичної шкоди (на рівні РНК та ДНК), завданої клітинам організму ліками, мутагенами, вірусами та іншими фізичними та хімічними агентами [15].

### *Ніацин та гормони*

Цей вітамін бере участь у виробництві стероїдних гормонів у надниркових залозах. Він необхідний освіти різних гормонів, зокрема статевих. Ніацин бере участь у процесі, що регулює відповідь організму на інсулін – гормон, який відповідає за транспортування глюкози до клітин, а також її зберігання у м'язах та печінці [15,25].

### *Вплив на нервову систему*

Ніацин стабілізує роботу нервової системи та захищає її від зривів та депресій. Нікотинова кислота впливає на нормальний функціональний головний мозок, надаючи активуючий вплив на функції кори великих півкуль. Встановлено, що в головному мозку міститься найбільша в порівнянні з іншими органами кількість дифосфопіридиннуклеотиду, що дозволяє головному мозку використовувати цей вітамін у великій кількості [15,25].

### *Вплив на органи травлення*

Нікотинова кислота підвищує загальну кислотність шлункового вмісту та вміст вільної соляної кислоти, а також годинну напругу, тобто кількість соку, що виділяється за годину. Нікотинова кислота посилює моторну функцію шлунка та прискорює евакуацію його вмісту за нормальної секреції. При РР-гіповітаміноз часто спостерігається пронос, який пояснюють розладом функції кишечника в результаті ураження його нервового апарату. Нікотинова кислота також стимулює зовнішню секрецію підшлункової залози, підвищуючи вміст панкреатичного соку ферментів (трипсин, амілаза, ліпаза). Печінка більш багата на нікотинову кислоту, ніж інші органи. Нікотинова кислота позитивно впливає на деякі функції печінки. При захворюваннях печінки, що супроводжуються порушенням вуглеводного обміну (хвороба Боткіна та ін.), нікотинова кислота сприяє нормалізації процесів синтезу та розпаду глікогену та накопиченню його в печінці; завдяки цьому швидше нормалізується глікорегулююча функція печінки [15,25].

## Причини зниження рівня ніацину в організмі

*Недостатнє надходження вітаміну В3 в організм:*

- ✓ Неповноцінне та незбалансоване харчування (недостатній вміст білка);
- ✓ Захворювання ШКТ, що супроводжуються синдромом мальабсорбції (патологія підшлункової залози, целиакія, персистуюча діарея, хвороба Крона);
- ✓ Стан після оперативного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (наприклад, гастроктомії).

*Стан підвищеного використання ніацину в метаболізмі:*

- ✓ Тривала лихоманка;
- ✓ Затяжні інфекційні захворювання;
- ✓ Захворювання печінки
- ✓ Карциноїдні пухлини (зниження рівня ніацину пов'язане з підвищеним споживанням триптофану для синтезу серотоніну); алкоголізм [17,25].

Дефіцит ніацину в організмі може бути *повним* та *неповним*.

У першому етапі при *неповному* дефіциті вітаміну РР розвиваються різні неспецифічні симптоми, є ознаками неблагополуччя у організмі. Проте в даному випадку в тканинах є ще невелика кількість нікотинової кислоти, яка забезпечує перебіг процесів життєдіяльності, а тому специфічні симптоми та тяжкі порушення роботи різних органів відсутні. На другому етапі, коли нікотинова кислота, яка є в тканинах, витрачається, виникає *повний* дефіцит вітаміну, який характеризується розвитком специфічного захворювання – пелагри, і ще цілим рядом тяжких порушень функціонування різних органів [15,25].

Неповний дефіцит нікотинової кислоти проявляється такими симптомами:

- ✓ Млявість;
- ✓ Апатія;
- ✓ Сильна стомлюваність;
- ✓ Запаморочення;
- ✓ Головний біль;

- ✓ Серцебиття;
- ✓ Дратівливість;
- ✓ Безсоння;
- ✓ Сухість шкіри;
- ✓ Запори;
- ✓ Зниження опірності організму до інфекційних захворювань;
- ✓ Погіршення апетиту;
- ✓ Втрата ваги;
- ✓ Блідість шкірних покривів та слизових оболонок [25].

При тривалому надходженні дуже великих кількостей нікотинової кислоти в організм у людини можуть з'явитися непритомність, свербіж шкіри, порушення серцевого ритму та розлади травного тракту. Інших симптомів інтоксикації надмірне споживання вітаміну РР не викликає, оскільки нікотинова кислота малотоксична [7,15,25]. В табл. 1.1 наведена рекомендована добова норма споживання ніацину.

Таблиця 1.1

**Рекомендована добова норма споживання ніацину (Вітаміну РР) залежно від віку (мг)**

Вік		Добова потреба в ніацині, мг
Грудні діти	0–3 міс.	5
	4–6 міс.	6
	7–12 міс.	4
Діти віком від 1 року до 11 років	1–3	8
	3–7	11
	7–11	15

Продовження таблиці 1.1

Чоловіки	11–14	18
	14–18	20
	>18	20
Жінки	11–14	18
	14–18	18
	>18	20
	Вагітні	22
	Жінки, що годують	23

*Потреба ніацину зростає при:*

- важких фізичних навантажень
- напруженої нервово-психічної діяльності (льотчики, диспетчери, телефоністки)
- в умовах Крайньої Півночі
- роботі у спекотному кліматі або в гарячих цехах
- вагітності та годуванні груддю
- мало білкового харчування та переважання рослинних білків над тваринами (вегетаріанство, піст) [7,15,25].

При різноманітному харчуванні потреба організму у вітаміні РР зазвичай задовольняється. Задоволення потреби організму в ніацині також забезпечується його синтезом з незамінної амінокислоти триптофану за наявності вітаміну В6, рибофлавіну і заліза бактеріальною флорою кишечника. Вітамін РР міститься у великій кількості у сухих пекарських дріжджах, у яловичій печінці, м'ясі, рибі, яєчному жовтку та інших продуктах [7,15,25] (табл. 1. 2).

Таблиця 1.2

**Вміст нікотинової кислоти в харчових продуктах**

Продукти рослинного та тваринного походження	Кількість вітаміну РР на 100г продукту
Арахіс	8,6
Ячмінь	3,0
Горошок зелений	1,3
Картопля	1,0
Сухий горох	1,8
Мука пшенична	1,0
Мука житня	1,7
Мука кукурудзяна	0,6
Гречана крупа	4,0
Рис шліфований	0,6
Гриби	6,0
Дріжджі сухі	40,0
Зародки пшениці	3,0
Печінка теляча	15,0
Риба палтус	6,0
Тріска	2,0
Оселедець	3,5
Буряк	0,5

## Продовження таблиці 1.2

Соя, боби	3,0
Кукурудза	2,0
Томати	0,6
Квасоля	2,0
Овес	1,0
Персики	0,6
Шпинат	0,5
Чечевиця	3,0
Яйце	0,6

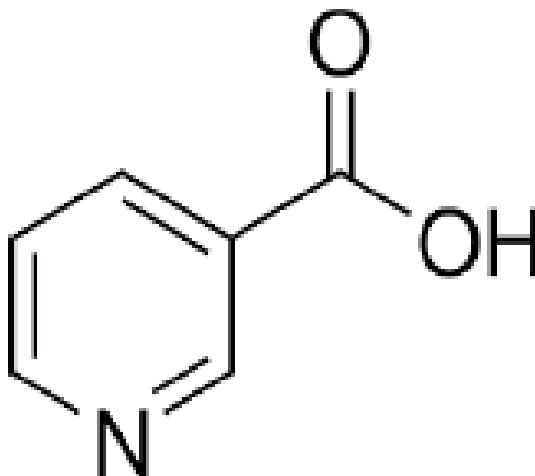
## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. На підставі даних літератури охарактеризовані етіопатогенез та методи лікування синдрому Рейно.
2. Описана ніотинова кислота, як активний фармацевтичний інгредієнт у складі желатинових капсул, які розробляються.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика об'єктів дослідження



Хімічна формула –  $C_6H_5NO_2$

Нікотинова кислота є  $\beta$ -піридин-карбоною кислотою. У хімічно чистому вигляді є безбарвними кристалами голчастої форми, легко розчиняються у воді і спирті, термостабільна. Зберігає біологічну активність навіть за умов високих температур. Дана сполука виявляє стійкість до впливу ультрафіолетового випромінювання та атмосферного кисню [25].

#### *Показання*

Авітаміноз РР (пелагра). Комплексна терапія: ішемічний інсульт, і захворювання судин кінцівок (облітеруючий ендартерит, синдром Рейно), неврит лицевого нерву [7,15,25].

## Сухий екстракт кореня імбиру



Рис.2.1 Сухий екстракт кореня імбиру

Екстракт одержують із подрібнених висушених кореневищ культивованого імбиру *Zingiber Officinale*, сімейство імбирні – *Zingiberaceae.*, методом водно–спиртової екстракції, з подальшим концентруванням і висушуванням на вакуумно–розпилювальній сушарці. Є дрібним жовтувато–коричневим порошком. Розчинний у воді, етанолі. Корінь імбиру містить смолисті речовини – гінгерол, цингерол, парадол, шогаол та інші, з якими пов'язаний пекучий імбирний смак. А також сесквітерпени, вуглеводи, протеїни, натрій, калій, залізо, солі магнію, фосфор, ефірні олії, амінокислоти та інші мікроелементи. Завдяки своїм протизапальним властивостям, антиоксидантній дії та здатності розширювати кровоносні судини, імбир є лікарським засобом, потенційно корисним для покращення кровообігу [1,17,20,27].

## Сухий екстракт трави гінкго білоба



Рис. 2.2 Сухий екстракт трави гінкго білоба

Екстракт отримують з листя голосем'яного дерева *Ginkgo biloba* L., єдиного виду, що зберігся, з сімейства *Ginkgoaceae*. У природних умовах Гінкго росте лише на невеликій території у Східному Китаї, його широко культивують у Кореї, Японії та Китаї. Висушене та подрібнене листя Гінкго екстрагують водно-спиртовим розчинником, далі екстракт очищають від гінкгольових кислот, концентрують і висушують. В результаті одержують порошок жовто-коричневого кольору з характерним запахом. Розчинний у воді, етанолі. Основними діючими речовинами є терпенові трилактони та флавоноглікозиди. Має антиоксидантну та Р-вітамінну дію, покращує енергетичний метаболізм клітин, знижує проникність капілярів та покращує мікроциркуляцію крові, зміцнює стінки судин, підвищує еластичність і тонус судин, кровопостачання

тканин. Покращує мозковий кровообіг. Було встановлено, що трава гінкго білоба покращує кровообіг у кінчиках пальців, тому і запропонували як засіб лікування синдрому Рейно [1,17,20,27].

### **Характеристика допоміжних речовин**

#### *Avicel*

Білий, дрібнодисперсний порошок, різні типи якого відрізняються розміром частинок. Даний продукт є результатом часткової деполімеризації целюлози через гідроліз. Наявність щільних кристалічних областей із водневими зв'язками забезпечує нерозчинність речовини у воді. У фармацевтичному виробництві цінується як екологічний наповнювач та адсорбент для твердих лікарських форм [5,8].

#### *Крохмаль прежелатинізований*

Порошок білого кольору, вільно плинний, розбухає у холодній воді. Є високо розчинною субстанцією, що робить його придатним до використання як зв'язувальної речовини [5,8].

#### *Лактопрес*

Фармацевтичний ексципієнт Лактопрес відіграє ключову роль у створенні стабільних лікарських форм завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям. Висока сипкість та здатність до компактного пресування дозволяють досягти високої гомогенності суміші навіть при низьких концентраціях діючої речовини. Продукт є хімічно стабільним, має низьку сорбційну здатність щодо вологи та добрі органолептичні показники [5,6].

#### *Лактоза*

Кристалічний порошок білого кольору, без запаху, слабо солодкого смаку, добре розчинний у воді, дуже мало у спирті, практично не розчинний у хлороформі та ефірі [5,8].

#### *Кремній діоксид колоїдний*

Порошок білого кольору. Високодисперсний сорбент та технологічна добавка. Характеризується здатністю до гелеутворення при збовтуванні з водою. Застосовується як антифрикційний компонент та адсорбент вологи при виробництві таблеток і капсул. Має виражені сорбційні властивості, що дозволяє використовувати його як для внутрішнього (ентеросорбція), так і для місцевого лікування [5,8].

### *Компрітол*

Це дрібний порошок або тверда воскоподібна маса зі слабким запахом, розчинна при нагріванні у хлороформі та дихлоретані, практично нерозчинна в спирті 95%, гексані, мінеральній олії та воді. Використовується у фармацевтичних композиціях в основному як ковзна речовина в таблетках і капсулах [5,8].

## **2.2. Характеристика методів дослідження**

### **Опис**

Переглядають 20 капсул і роблять висновок про дефекти поверхні або їх відсутності [6,24].

### **Середня маса**

Контроль однорідності маси проводиться на вибірці з 20 капсул шляхом поштучного зважування з точністю до 0,001 г. Випробування вважається пройденим, якщо не більше двох зразків виходять за межі допустимого відхилення, а максимальне відхилення не перевищує подвійну норму [6,24].

### **Визначення сипкості**

Сипкість порошоків визначали на приладі ВП-12А. Для визначення проводили 5 паралельних вимірів. Величину сипкості визначали за формулою:

$$C=P/t, \text{ де}$$

C– сипкість, г/с;

P– наважка, г;

$t$ – середній час висипання порошку, с [6,24].

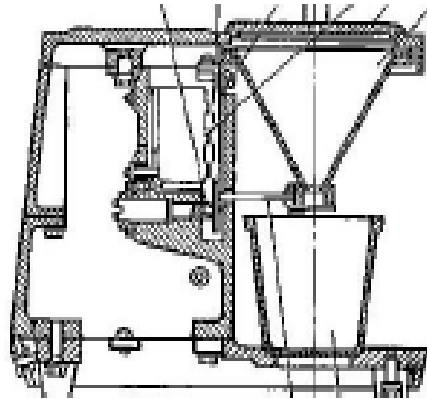


Рис.2.3 ВП–12А

### **Визначення насипної щільності**

Оскільки при капсулюванні відбувається дозування за обсягом, дуже важливо знати насипну густину капсульованих препаратів. Визначення об'ємної щільності порошоків і маси для капсулювання, проводили відповідно до методики наведеної в ДФУ [6]. Досліджуваний порошок вносили в мірний циліндр невеликими порціями, застосовуючи легке постукування по стінках циліндру. Процес триває до припинення візуального зменшення об'єму, що свідчить про досягнення максимального ущільнення частинок [6,24].

.Величина насипної щільності визначають за формулою:

$$P = (P_{п+ц} - P_{ц}) / V, \text{ де}$$

$P$ – насипна щільність порошку, г/см<sup>3</sup>;

$P_{ц}$  – маса пустого циліндра, г;

$P_{п+ц}$  – середня маса циліндра з порошком, рівний середньому із трьох незалежних вимірів в г;

$V$ – об'єм циліндра в см<sup>3</sup> [6,24].



Рис.2.4 АК–3

### Кут природнього укосу

Кут природнього укосу визначали за допомогою приладу з лійкою, яка має заслінку. Наважку порошку вагою 50,0 г (точність 0,01г) засипали у воронку при закритій заслінці. Прилад вмикали і давали 20 секунд для утруски порошку, після чого відкривали заслінку для вільного формування конуса. Вимірювання проводили за шкалою кутоміра між схилом конуса та горизонтальною поверхнею. Встановлено, що чим менший кут, тим вища є плинність матеріалу. Оптимальним вважаються значення в межах 25-35°, тоді як кут 60-70° характерний для матеріалів з низькою текучістю [6,24].

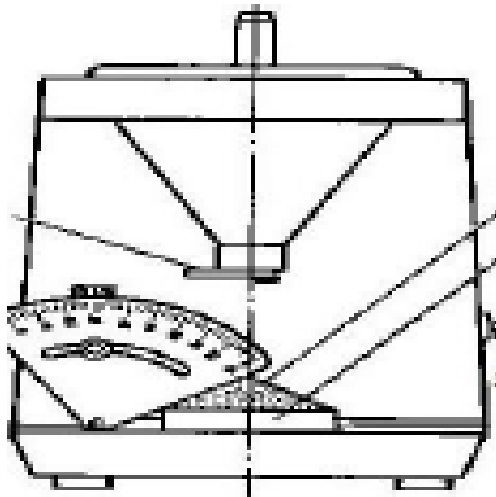


Рис. 2.5 ВП–12А з кутоміром

### **Кристалграфічні дослідження**

Дослідження морфологічних характеристик частинок порошків проводили згідно з вимогами ДФУ. Форму та розмір частинок вивчали за допомогою електронної мікроскопії при збільшенні у 150 і 600 разів. Зразки порошку наносили тонким шаром на предметне скло. Візуалізацію та аналіз мікропрепаратів здійснювали шляхом виведення цифрового зображення з камери мікроскопа на монітор комп'ютера [6].



Рис.2.6 Електронний мікроскоп

### **Розпадання**

Капсули повинні витримувати випробування на розпадання, яке визначають у воді при температурі  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ , а її час обмежується 15 хвилинами [6,24].



Рис.2.7 Прилад з кошиком, що хитається

## Розчинність

Капсули повинні витримувати випробування на розчинність [6,24].



Рис.2.8 Прилад з лопаттю

**Статистичну обробку результатів** дослідження проводили згідно з вимогами ДФУ [6].

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2**

1. Наведені і описані АФІ та допоміжні речовини, які використовувались при розробці твердих желатинових капсул для лікування синдрому Рейно.

2. Підібрано методи дослідження, які необхідні для розробки твердих желатинових капсул що розробляються.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМА РЕЙНО

##### 3.1. Дослідження технологічних та фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

Форма та розмір частинок нікотинової кислоти та сухих екстрактів визначають важливі технологічні характеристики: насипну щільність та плинність [24,26].

Отже, для розробки капсул на основі нікотинової кислоти та сухих екстрактів імбиру та гінкго білоба для лікування синдрому Рейно було вивчено їх кристалографічні характеристики методом мікроскопії, яка була приведена та описана у 2 розділі.

Результати дослідження наведені на рисунках 3.1, 3.2 та 3.3.

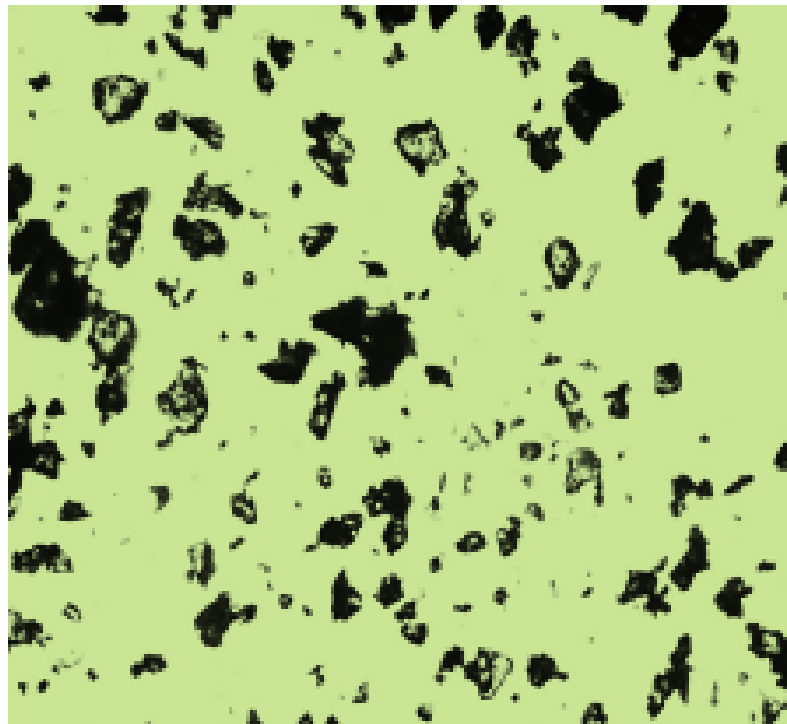


Рис.3.1 Фото порошку нікотинової кислоти

Встановлено, що нікотинова кислота представляє собою дрібнодисперсний порошок. Розмір окремих частинок коливається у межах 0,2–1,2 мкм.



Рис.3.2 Фото сухого екстракту гінгко білоба

Дані рисунка 3.2 свідчать що сухий екстракт є полідисперсним порошком. Частинки анізодіаметричної форми у вигляді безформених часток та їх уламків з лінійними розмірами від 5 до 100 мкм, які мають властивість до агломерації.

Дані рисунку 3.3 свідчать, що сухий екстракт імбиру є полідисперсним порошком з дрібними частинками неправильної анізодіаметричної форми у вигляді сфер, призм та їх уламків, здатних до агломерації. Основна фракція становить від 40 до 60 мкм.

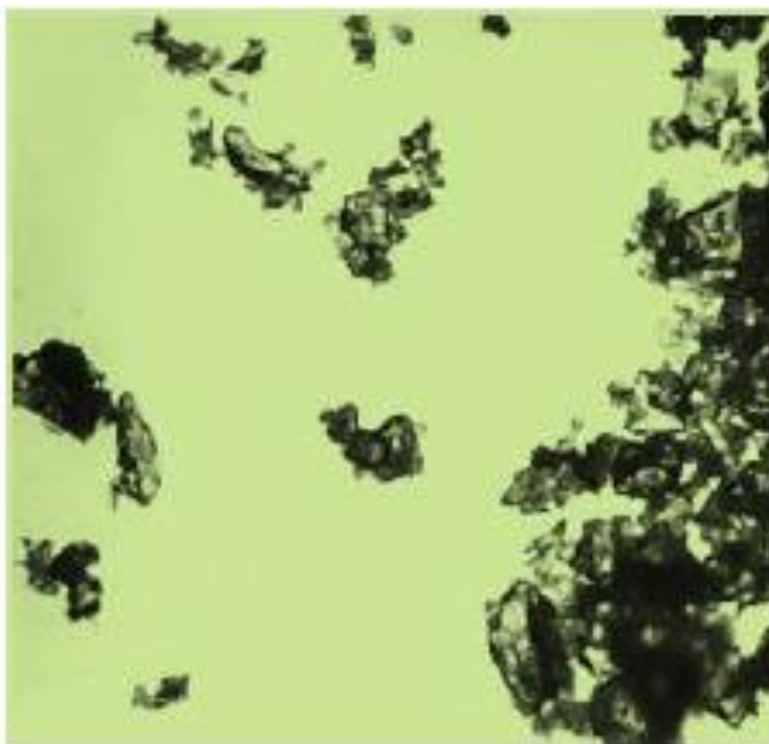


Рис. 3.3 Фото сухого екстракту імбиру

На підставі проведено мікроскопічного аналізу можна зробити висновок, що всі активні фармацевтичні інгредієнти будуть мати незадовільну текучість і тому, можемо прогнозувати доцільність введення допоміжних речовин до складу капсульної маси [4].

Тому, наступним етапом наших досліджень було вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей АФІ. Результати отриманих досліджень наведено у табл. 3.1.

Проведені дослідження показали, що АФІ, які досліджували мають погану сипкість, що підтверджується високими значеннями кута природнього укосу. Тому, для запобігання виникненню перелічених вище небажаних факторів необхідне введення допоміжних речовин з гарною сипкістю та насипною масою. Включення етапу змішування АФІ та допоміжних речовин дозволить отримати більш однорідну масу для капсулювання [4,5,8].

Таблиця 3.1

**Фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості АФІ**

Параметри	Одиниці виміру	Показники		
		Нікотинова кислота	Сухий екстракт гінгко білоба	Сухий екстракт імбиру
Плинність	с/100г	150,0±0,44	165,0±0,22	154,0±0,30
Кут природнього укосу	Град	47±0,50	49±0,11	52±0,25
Насипна щільність	г/мл	0,47±0,03	0,60±0,01	0,57±0,06
Щільність після усадки	г/мл	0,65±0,03	0,56±0,01	0,59±0,04
Вологопоглинання	%	3,90±0,01	4,10±0,10	4,00±0,04

**3.2. Вибір допоміжних речовин для суміші для інкапсулювання в складі капсул**

На наступному етапі нами були виготовлені експериментальні склади мас для інкапсулювання, де використовували наступні допоміжні речовини: авіцел, лактопрес, крохмаль прежелатинізований, лактоза. У табл. 3.2 представлені технологічні характеристики мас для капсулювання з допоміжними речовинами. Також, цими зразками сумішей були наповнені тверді желатинові

капсули та проведено з ними тест на розпадання. Результати дослідження представлені також в табл. 3.2.

Таблиця 3.2.

### Фармако-технологічні властивості АФІ

N зразка	Склад	Сипкість, с/100г	Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>	Розпадання капсул, хв.
1	Суміш АФІ + Avicel	65,04±0,11	0,460	7,0±0,09
2	Суміш АФІ + Лактопрес	43,50±0,22	0,920	6,5±1,50
3	Суміш АФІ + Крохмаль прежелатинізований	59,97±0,55	0,650	7,2±0,35
4	Суміш АФІ + Лактоза	70,23±0,43	0,764	6,8±1,23

Результати наведені в табл. 3.2 показують, що всі зразки мають гарну сипкість. Досить високий показник має суміш з Лактопресом – 43,50±0,22, який і був нами обраний для подальших досліджень. Враховуючі вище досліджені показники, нами були обрані капсули № 3, середня маса яких 0,30 мл.

### 3.3. Вибір оптимальної концентрації вологорегулятора

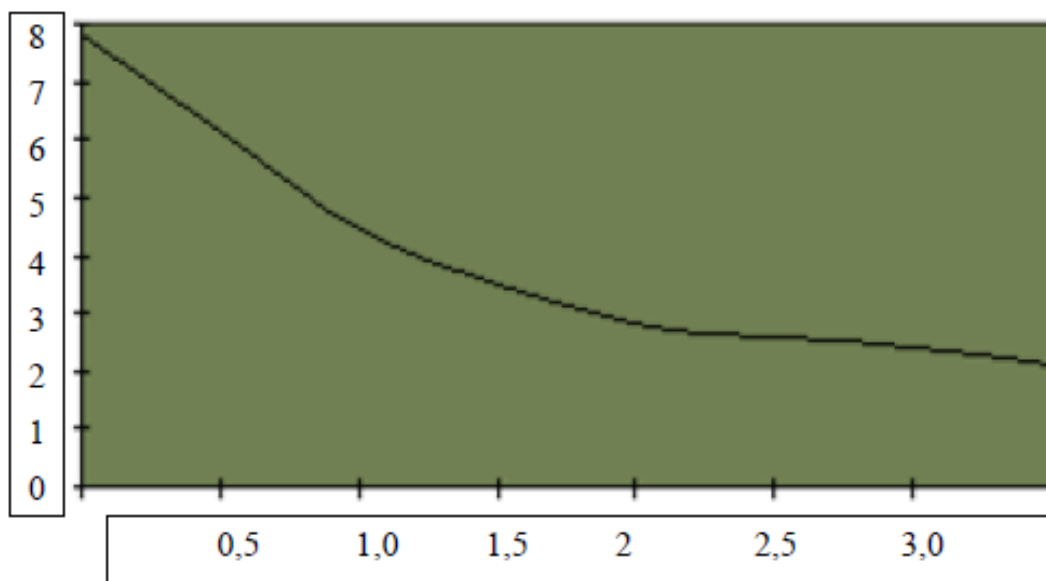
Як діючі речовини до складу капсульної маси входять сухі екстракти імбиру та гінгко білоба, які є гігроскопічними речовинами. Тому до складу

капсул необхідно введення вологорегулятора, в якості якого ми вибрали – діоксид кремнія. Він володіє високими вологосорбційними властивостями. Це можна пояснити його здатністю зв'язувати воду у кількості до 40% щодо своєї маси без втрати сипкості. Зв'язування води відбувається за механізмом хемосорбції, внаслідок присутності на поверхні та частково всередині частинок груп (Si–OH) та їх взаємного зв'язування за допомогою водневих містків, які не дозволяють вологі проникати до частинок екстрактів [5,8].

Тому далі вивчалися вологосорбційні властивості композицій із сухими екстрактами залежно від концентрації кремнія діоксида колоїдного (рис. 3.4).

Дослідження проводили при 100% відносної вологості повітря згідно з методикою, яка наведена у 2 розділі. Результати дослідження наведено на рис 3.4.

Вологопоглинання,%



Вміст кремнія колоїдного, %

Рис.3.4 Вплив різних концентрацій діоксида кремнія колоїдного на АФІ

Як видно з рис. 3.4 кремній діоксид колоїдний у концентрації 2% сприяє значному зниженню вологосорбційних властивостей сухих екстрактів, що дозволяє отримати стабільну композицію при зберіганні навіть за несприятливих умов. Подальше збільшення вмісту аеросилу (більше 2%) не

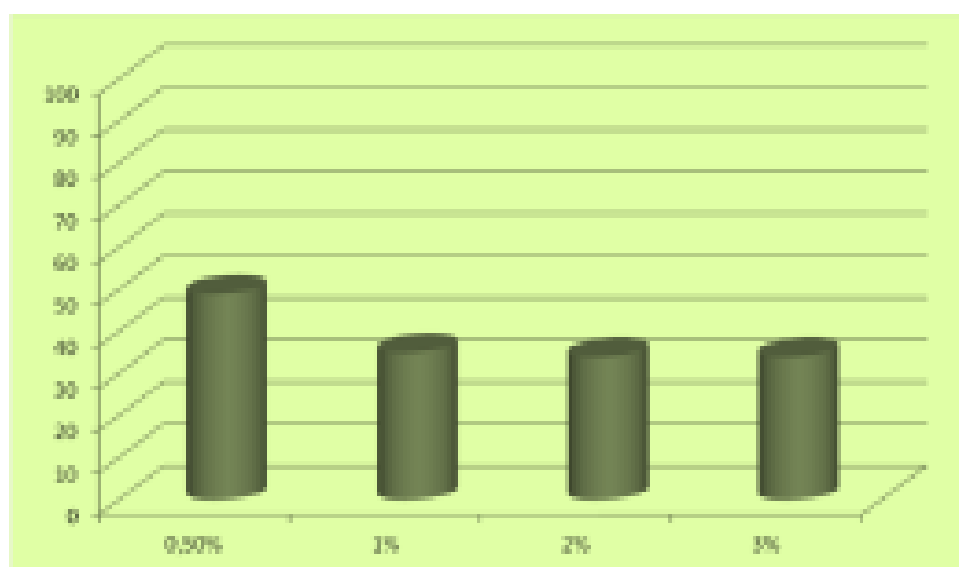
призводить до суттєвих змін вологосорбційних властивостей композиції. Тому на підставі проведених досліджень було обрано оптимальну концентрацію діоксида кремнія колоїдного 2%.

### 3.4. Вибір оптимальної концентрації лубриканта

У складі твердих лікарських форм (таблетки та капсули), поряд з такими допоміжними речовинами, як наповнювачі, дезінтегранти (розпушувачі), гліданти, значну роль відіграють лубриканти. Незважаючи на те, що в рецептурах, як правило, лубриканти використовуються в кількості 1-3 % від маси, в сукупності з іншими допоміжними речовинами і в залежності від технології виробництва вони істотно впливають на ряд фармакопейних характеристик лікарської форми (ЛФ) [5,8].

Для поліпшення показників сипкості до складу капсульної маси було введено сучасну допоміжну речовину Компрітол, яка є складним ефіром гліцерину та залишками  $C_{22}$  жирних кислот у концентрації від 0,5 до 3[5,8]. Результати дослідження представлені на рис. 3.5.

Сипкість



Концентрація Компрітол, %

Рис. 3.5 Залежність сипкості від концентрації Компрітол

Як видно з результатів дослідження (рис. 3.5), оптимальною концентрацією Компрітол є 1%. Підвищення концентрації Компрітола не покращує показники сипкості.

Таким чином, на підставі проведених досліджень запропоновано наступний склад капсул для лікування синдрому Рейно:

Склад на одну капсулу:	г
Нікотинова кислота	0,0400
Сухий екстракт гінгко білоба	0,0050
Сухий екстракт імбиру	0,0050
Лактопрес	0,2051
Колоїдний діоксид кремнія	0,0053
Компрітол	0,0026
Всього	0,2630

### **3.5. Розробка технології твердих капсул з нікотиною кислотою та сухими екстрактами**

Процес одержання твердих капсул складається з наступних стадій:

Стадія 1. Підготовка сировини

Стадія 2 Одержання маси для інкапсулювання

Стадія 3 Інкапсулювання

Стадія 4 Фасування капсул в блістери

Стадія 5 Упаковка блістерів в пачки

Стадія 6 Упаковка пачок в коробки

*Стадія 1 Підготовка сировини*

Перед початком роботи всю сировину зважують на вагах: нікотинову кислоту, сухі екстракти, Лактопрес, кремнія діоксид, Компрітол. Після цього всю сировину просівають на вібраційному ситі.

*Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання*

Всі інгредієнти зі стадії 1 переносять в змішувач та перемішують до одержання однорідної маси, після чого контролюють якість перемішування.

*Стадія 3. Інкапсулювання*

Наповнюють капсули масою для інкапсулювання, після чого проводять контроль середньої маси капсули.

*Стадія 4. Фасування капсул*

Фасування капсул проводили на автоматі по 10 капсул в контурно-чарункову упаковку із полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої.

*Стадія 5. Упаковка в пачки*

Блістери разом з інструкцією по застосуванню поміщають в пачки із картону для споживчої тари.

*Стадія 6. Упаковка пачок в коробки*

Готовий продукт відправляють на склад для оформлення групового пакування.

Технологічна схема виробництва твердих капсул приведена на рис. 3.6

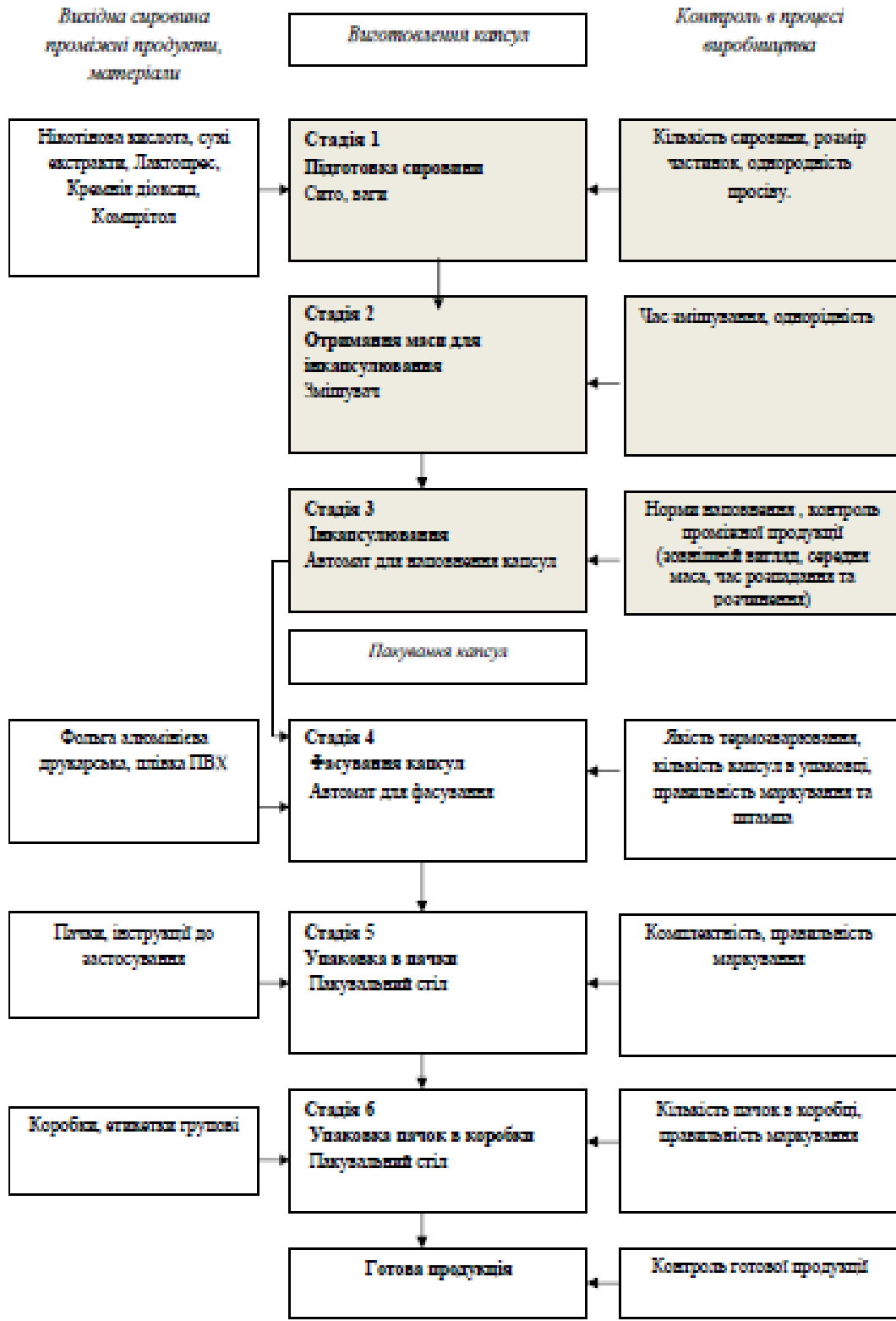


Рис. 3.6 Технологічна схема виробництва капсул

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Досліджено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів – нікотинова кислота, сухі екстракти гінгко білоба та імбиру, які довели необхідність введення до складу маси для інкапсулювання допоміжних речовин.

2. Проведено дослідження з впливу допоміжних речовин – avicel, лактопресу, крохмалю прежелатинізованого, лактози на сипкість, щільність та розпадання капсул, в результаті чого обрано оптимальний наповнювач – лактопрес.

3. Вивчено вологопоглинання сухих екстрактів з різною концентрацією діоксида кремнія колоїдного та обрано оптимальну його концентрацію – 2%.

4. На підставі проведених досліджень обрано оптимальний лубрикант у складі капсульної маси – Компрітол та визначена його оптимальна концентрація – 1%.

5. Підібрано оптимальний склад капсул для лікування синдрому Рейно та розроблено оптимальну технологію виготовлення капсул.

## ВИСНОВКИ

1. На основі технологічних та фізико–хімічних досліджень розроблено комбінований препарат у формі твердих капсул для лікування синдрому Рейно.
2. В якості активних фармацевтичних інгредієнтів до складу капсул введені нікотинова кислота та сухі екстракти гінгко білоба та імбиру.
3. На підставі комплексу досліджень, які були проведені з АФІ та їх сумішей з допоміжними речовинами обґрунтовано вибір оптимальних допоміжних речовин у складі суміші для інкапсулювання.
4. Розроблено раціональну технологію фітопрепарату у формі твердих капсул для лікування синдрому Рейно.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедова А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України / В. С. Злагода та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 05 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 212–213.
3. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
4. Вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для капсулювання з екстрактом раувальфії / О. С. Шпичак та ін. *Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Душанбе, 17 жовт. 2023 р. Душанбе, 2023. С. 136–138.
5. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183.
6. 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.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 02.02.2026).
8. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
9. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту : підруч.-довід. Харків : НФаУ, 2017. 480 с.
10. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Халілова С. Н. Застосування

технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 125.

11. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Шаліна Я. Д. Застосування технології прямого капсулювання в розробці нових лікарських препаратів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків, 2023. С. 297–298.

12. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С. Капсули – лідер інновацій сьогодення. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали IV Всеукр. студент. наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2024 р. Житомир, 2024. С. 28–29.

13. Капсули: переваги, недоліки та вектор майбутнього розвитку. *Щотижневик Аптека*. 2022. URL: <https://www.apteka.ua/article/646796> (дата звернення: 05.02.2026).

14. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул / В. С. Злагода та ін. *Перспективи розвитку біології, медицини і фармації* : матеріали VIII Міжнар. наук. конф. молодих вчених та студентів, м. Шимкент, 9-10 груд. 2021 р. Шимкент : Південно-Казахстанська медична академія, 2021. С. 43–44.

15. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://www.compendium.com.ua/uk> (дата звернення: 15.02.2026).

16. Леонтєва З. Р. Клінічні й патогенетичні особливості вторинного синдрому Рейно та їх медикаментозна корекція. *Львівський клінічний вісник*. 2015. № 4. С. 22–27.

17. Основи фармакогнозії і фізіотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.

18. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / за ред. Н. М. Кононенко. Харків : НФаУ, 2021. 453 с.

19. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан та ін. *Фітотерапія*. 2012. №

2. С. 63–65.

20. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

21. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С. 165–168.

22. Сучасні досягнення в галузі виробництва твердих та м'яких капсул. *Фармацевтична галузь*. 2015. № 3(50). С. 22–28.

23. Тверді капсули: історія постійних змін та удосконалень. *Фармацевтична галузь*. 2013. № 2(37). С. 27–31.

24. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

25. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

26. Цокало І. Є., Зайцев О. І. Розробка капсулюваної лікарської форми, що містить ехінацею пурпурову в поєднанні з кислотою бурштиною. *Вісник фармації*. 2011. № 2(66). С. 7–10.

27. Asher G. N., Corbett A. H., Hawke R. L. Common Herbal Dietary Supplement- Drug Interactions. *American family physician*. 2017. Vol. 96(2). P. 101–107.

28. Herrick A. L. Evidence-Based Management of Raynaud's Phenomenon. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017. Vol. 9(12). P. 317–329.

29. International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon / M. Emanuel et al. *Journal of autoimmunity*. 2014. Vol. 48-49. P. 60–65. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.020.

30. Slizkova D. S., Kryklyva I. O., Sichkar A. A. Relevance of the development of Raynaud's syndrome. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 203.

## **ДОДАТКИ**