



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.1.15166>

УДК 615.322:615.451.16:615.072

## ВИЗНАЧЕННЯ ПРОСТОРУ ПРОЄКТНИХ ПАРАМЕТРІВ СТАДІЇ ЕКСТРАГУВАННЯ ЯК ЕЛЕМЕНТА РОЗРОБКИ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

О. О. Добровольний, Л. Л. Давтян

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
[dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com](mailto:dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:  
10.01.2025

Після доопрацювання / Revised:  
20.03.2025

Прийнято до друку / Accepted:  
21.03.2025

### Ключові слова:

простір проєктних параметрів,  
технологія,  
технологічний процес,  
препарат,  
екстракція,  
екстрагент,  
поліфенольні сполуки,  
флавоноїди,  
екстрактивні речовини,  
рослинна сировина.

### АНОТАЦІЯ

**Мета дослідження** – визначити критичні показники якості (CQA) та побудувати простір проєктних параметрів (DS) стадії екстрагування рослинної сировини з метою визначення оптимальних умов технологічного процесу одержання активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).

**Матеріали і методи.** Вихідними даними для побудови простору проєктних параметрів були результати дослідження впливу ключових параметрів екстрагування листя м'яти перцевої (*Mentha Piperitae folium*) на ефективність вилучення флавоноїдів та вихід продукту. Відповідно до дизайну дослідження екстрагування сировини м'яти перцевої проводили методом фільтраційної екстракції в лабораторному екстракторі до загального співвідношення «сировина : екстракт» 1:10. Як екстрагенти використовували 93%, 70%, 40% етанол (об/об) та воду очищену. Критичними показниками якості були вміст сухого залишку  $\omega_n$  у зразках рідких екстрактів та вихід суми флавоноїдів  $L_n$  з рослинної сировини. Побудову простору проєктних параметрів здійснювали шляхом накладання просторів сухого залишку та виходу флавоноїдів один на одного.

**Результати і обговорення.** Використовуючи елементи «поглибленого» підходу, було проведено аналіз одержаних експериментальних даних, вивчено характер процесу екстракції сухого залишку та аналітичного маркера, визначено критичні показники якості (CQA) та встановлено їх критерії прийнятності. Як параметри процесу було визначено концентрацію екстрагенту та співвідношення DER. Згідно зі встановленими критеріями прийнятності критичних параметрів процесу було розраховано точки (параметри процесу) для побудови простору проєктних параметрів (DS), у межах якого критичні показники якості лежать у межах критеріїв прийнятності.

**Висновки.** Як критичні показники якості (CQA) було визначено вміст сухого залишку  $\omega_n$  у зразках екстрактів та вихід суми флавоноїдів  $L_n$  з рослинної сировини із критеріями прийнятності  $\omega_n \geq 1\%$  та  $L_n \geq 80\%$   $L_{max}$  відповідно. Встановлено, що оптимальними умовами екстрагування сировини м'яти в межах простору проєктних параметрів (DS) є екстрагування сировини 26%–66% етанолом у співвідношенні DER 1:5,7–9,2. Одержані результати будуть використані в подальшій розробці АФІ, зокрема під час визначення цільового профілю якості та встановлення специфікації.

**Вступ.** Настанова ІСН Q11 описує підходи до розробки та розуміння виробничого процесу АФІ. Зокрема, в ній запропоновано «традиційний» та «поглиблений» підходи до розробки. У традиційному підході визначаються задані значення та робочі діапазони для параметрів процесу, а стратегія контролю фармацевтичної субстанції зазвичай базується на демонстрації відтворюваності процесу та тестуванні на відповідність встановленим критеріям прийнятності. У поглибленому підході більш широко застосовуються наукові знання та управління ризиками з метою системного підходу до оцінювання та розуміння параметрів процесу та його операцій, визначення факторів, які впливають на критичні показники якості (CQA), розробку відповідних стратегій контролю, встановлення простору проєктних параметрів (DS). Простір проєктних параметрів – це багатовимірна комбінація та взаємодія вхідних змінних і параметрів процесу, які забезпечують гарантію якості. Простір можна розробляти на основі комбінації попередніх знань та результатів, базових принципів та емпіричного розуміння процесу. По суті, простір проєктних параметрів є науковою концепцією, яка використовується у фармацевтичній галузі для підтримки та забезпечення якості. Такий елемент є концентрацією інформації та знань, отриманих на етапі розробки продукту [1].

Ідентифікація простору проєктних параметрів (DS) має велике значення для такої регульованої галузі, як фармацевтична промисловість, де забезпечення технологічності та якості продукту є ключовим для розробки процесу та прийняття рішень. Якщо процесом можна керувати за допомогою набору керованих змінних, DS можна розширити порівняно зі сценарієм відкритого циклу, де відсутні засоби керування. Визначення переваг стратегій контролю може бути складним завданням, особливо коли доступна модель є складною та обчислювально дорогою, як правило, це стосується фармацевтичного виробництва [2].

Визначення простору проєктних параметрів будь-якого процесу фармацевтичного виробництва є ключовим елементом реалізації ініціативи Quality by Design (QbD), яку підтримують регуляторні органи (FDA, EMA), і яка полягає у системному підході до розробки продукту на основі заздалегідь визначених цілей, робить акцент на розумінні процесу та його контролі. Парадигма QbD має на меті гарантувати, що кінцевий фармацевтичний продукт відповідає встановленим вимогам якості, що процес можна безпечно виконувати в межах усієї DS без необхідності додаткового дозволу регулятора. Це є вагомим перевагою у фармацевтичному секторі, який так сильно регулюється та застосовує жорсткі вимоги щодо контролю і управління змін [3; 4].

Вимоги до розробки та подальшого життєвого циклу АФІ рослинного походження та лікарських засобів на їх основі не поступаються аналогічним вимогам до синтетичних продуктів. З огляду

на те, що екстракція біологічно активних речовин з рослинної сировини є ключовою стадією процесу виробництва АФІ, визначення простору проєктних параметрів саме для стадії екстрагування є перспективним завданням розробки технологічного процесу [5; 6].

**Мета дослідження** – визначити критичні показники якості (CQA) та побудувати простір проєктних параметрів (DS) стадії екстракції рослинної сировини з метою визначення оптимальних умов технологічного процесу одержання АФІ.

**Матеріали і методи.** Вихідними даними для побудови простору проєктних параметрів були результати попереднього дослідження впливу ключових параметрів екстрагування листя м'яти перцевої (*Mentha Piperitae folium*) на ефективність виділення флавоноїдів та вихід продукту. Відповідно до дизайну такого дослідження екстрагування сировини м'яти перцевої проводили методом фільтраційної екстракції в лабораторному екстракторі до загального співвідношення «сировина : екстракт» 1:10. Зразки екстрактів збирали окремо з кроком «сировина : екстракт» (DER) 1:1. В одержаних зразках визначали сухий залишок, вихід екстрактивних речовин з рослинної сировини та кількісний вміст суми флавоноїдів. Як екстрагенти використовували 93%, 70%, 40% етанол (об/об) та воду очищену. Екстрагування етанольними екстрагентами проводили за кімнатної температури. Екстрагування водним екстрагентом проводили за температури екстракційного середовища 90°C. Результати наведені в таблиці 1 [7].

**Визначення критичних показників якості (CQA).**

Критичними показниками якості були вміст сухого залишку  $\omega_n$  у зразках рідких екстрактів та вихід суми флавоноїдів  $L_n$  з рослинної сировини.

**Вміст сухого залишку  $\omega_n$  у зразках рідких витягів  $V_n$ .** Згідно з попереднім аналізом експериментальних даних та вивченням динаміки процесу екстрагування було визначено, що пороговим значенням ефективності виділення екстрактивних речовин з екстрагованої сировини є значення сухого залишку в межах 1% ( $\omega_n$ ). Позаяк такий показник сухого залишку характеризується найбільшою ефективністю процесу, він був визначений як критерій прийнятності цього показника якості.

**Вихід суми флавоноїдів  $L_n$  з рослинної сировини** розраховували за формулою:

$$L_n = \frac{G_n \times D_n}{100}$$

де:  $D_n$  – вихід екстрактивних речовин, %;

$G_n$  – вміст суми флавоноїдів у перерахунку на попередній і суху речовину у сумарному екстракті  $V_{n+1}$ , %.

Критерієм прийнятності для виходу суми флавоноїдів було вибрано діапазон 80–100% від максимально одержаного виходу суми флавоноїдів в експерименті. З огляду на те, що  $L_{\max}$  становить 2,21% (DER 1:10; екстрагент 40% етанол), значення критичного показника якості встановлено як 1,768%

(80% від  $L_{\max}$ ). Визначений критерій прийнятності вказує на ефективність екстрагування флавоноїдів з екстрагованої сировини. Одержані результати дослідження наведені в таблиці 1.

Простір проєктних параметрів будували у вигляді діаграм. На осях абсцис відкладали співвідношення DER у діапазоні від 1:1 до 1:10. На осях ординат відкладали концентрацію екстрагенту у діапазоні від 0% до 93%.

**Таблиця 1**  
Експериментальні дані екстрагування листя м'яти перцевої

| Зразок, n                      | Співвідношення DER | $\omega_n$ – сухий залишок в окремій порції екстракту $V_n$ , % | $D_n$ – вихід екстрактивних речовин % | $G_n$ – вміст суми флавоноїдів у сумарному екстракті $V_{n+1}$ , % | $L_n$ – вихід суми флавоноїдів, % |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Екстрагент 93% етанол</b>   |                    |                                                                 |                                       |                                                                    |                                   |
| 1                              | 1:1                | 0,29                                                            | 0,29                                  | 4,84                                                               | 0,014                             |
| 2                              | 1:2                | 0,91                                                            | 1,20                                  | 7,34                                                               | 0,088                             |
| 3                              | 1:3                | 1,00                                                            | 2,20                                  | 7,78                                                               | 0,171                             |
| 4                              | 1:4                | 0,94                                                            | 3,14                                  | 7,86                                                               | 0,247                             |
| 5                              | 1:5                | 0,78                                                            | 3,92                                  | 7,98                                                               | 0,313                             |
| 6                              | 1:6                | 0,91                                                            | 4,83                                  | 8,89                                                               | 0,430                             |
| 7                              | 1:7                | 0,94                                                            | 5,77                                  | 8,88                                                               | 0,512                             |
| 8                              | 1:8                | 0,88                                                            | 6,64                                  | 9,07                                                               | 0,603                             |
| 9                              | 1:9                | 0,85                                                            | 7,49                                  | 9,03                                                               | 0,677                             |
| 10                             | 1:10               | 0,61                                                            | 8,38                                  | 8,51                                                               | 0,714                             |
| <b>Екстрагент 70% етанол</b>   |                    |                                                                 |                                       |                                                                    |                                   |
| 1                              | 1:1                | 1,84                                                            | 1,84                                  | 5,89                                                               | 0,109                             |
| 2                              | 1:2                | 2,39                                                            | 4,24                                  | 7,12                                                               | 0,302                             |
| 3                              | 1:3                | 2,52                                                            | 6,76                                  | 6,12                                                               | 0,414                             |
| 4                              | 1:4                | 2,57                                                            | 9,33                                  | 6,13                                                               | 0,572                             |
| 5                              | 1:5                | 2,47                                                            | 11,81                                 | 6,94                                                               | 0,820                             |
| 6                              | 1:6                | 2,19                                                            | 13,99                                 | 9,07                                                               | 1,269                             |
| 7                              | 1:7                | 1,66                                                            | 15,65                                 | 8,99                                                               | 1,407                             |
| 8                              | 1:8                | 1,46                                                            | 17,11                                 | 8,94                                                               | 1,529                             |
| 9                              | 1:9                | 1,11                                                            | 18,22                                 | 9,03                                                               | 1,645                             |
| 10                             | 1:10               | 0,81                                                            | 19,40                                 | 9,15                                                               | 1,775                             |
| <b>Екстрагент 40% етанол</b>   |                    |                                                                 |                                       |                                                                    |                                   |
| 1                              | 1:1                | 3,30                                                            | 3,30                                  | 14,31                                                              | 0,472                             |
| 2                              | 1:2                | 3,83                                                            | 7,12                                  | 11,08                                                              | 0,790                             |
| 3                              | 1:3                | 3,74                                                            | 10,86                                 | 10,82                                                              | 1,175                             |
| 4                              | 1:4                | 3,55                                                            | 14,42                                 | 9,28                                                               | 1,338                             |
| 5                              | 1:5                | 3,07                                                            | 17,48                                 | 9,41                                                               | 1,646                             |
| 6                              | 1:6                | 2,23                                                            | 19,71                                 | 9,20                                                               | 1,813                             |
| 7                              | 1:7                | 1,61                                                            | 21,32                                 | 9,47                                                               | 2,019                             |
| 8                              | 1:8                | 0,95                                                            | 22,27                                 | 9,41                                                               | 2,096                             |
| 9                              | 1:9                | 0,66                                                            | 22,94                                 | 9,27                                                               | 2,126                             |
| 10                             | 1:10               | 0,50                                                            | 23,67                                 | 9,34                                                               | 2,210                             |
| <b>Екстрагент Вода очищена</b> |                    |                                                                 |                                       |                                                                    |                                   |
| 1                              | 1:1                | 5,52                                                            | 5,52                                  | 3,93                                                               | 0,217                             |
| 2                              | 1:2                | 6,08                                                            | 11,61                                 | 3,95                                                               | 0,458                             |
| 3                              | 1:3                | 5,14                                                            | 16,74                                 | 4,45                                                               | 0,744                             |
| 4                              | 1:4                | 3,49                                                            | 20,24                                 | 4,60                                                               | 0,930                             |
| 5                              | 1:5                | 2,23                                                            | 22,46                                 | 4,70                                                               | 1,056                             |
| 6                              | 1:6                | 1,31                                                            | 23,77                                 | 5,04                                                               | 1,199                             |
| 7                              | 1:7                | 0,72                                                            | 24,49                                 | 5,17                                                               | 1,267                             |
| 8                              | 1:8                | 0,40                                                            | 24,88                                 | 5,25                                                               | 1,307                             |
| 9                              | 1:9                | 0,25                                                            | 25,13                                 | 5,36                                                               | 1,348                             |
| 10                             | 1:10               | 0,17                                                            | 25,30                                 | 5,49                                                               | 1,388                             |

**Побудова простору для порогового вмісту сухого залишку, рівного 1%, залежно від співвідношення DER та концентрації екстрагенту.**

Використовуючи експериментальні дані (табл. 1), було визначено параметри, за яких можна одержати зразки екстрактів із вмістом сухого залишку в межах критичного показника якості сухого залишку 1%. Координати (параметри процесу) точок визначали виходячи із припущення, що вміст сухого залишку залежить від DER лінійно.

Точка № 1: екстрагент вода, DER 1:6–7.

Для розрахунку координат використовували такі дані:

| DER | Вміст сухого залишку | Концентрація екстрагенту |
|-----|----------------------|--------------------------|
| 1:6 | 1,31%                | 0% (Вода)                |
| 1:X | 1 %                  | 0% (Вода)                |
| 1:7 | 0,72 %               | 0% (Вода)                |

Спочатку визначали на скільки зміниться вміст сухого залишку у разі зміни DER від 1:6 до 1:7:

$$\frac{1,31 - 0,72}{1} = 0,59$$

Для визначення DER, за якого можна отримати екстракт із вмістом сухого залишку 1%, розраховували на скільки збільшиться DER від 1:6, щоб вміст сухого залишку зменшився з 1,31% до 1%:

$$\frac{1,31 - 1,0}{0,59} = 0,5$$

Таким чином, DER, за якого вміст сухого залишку становитиме 1%, у разі використання водного екстрагенту дорівнює  $6 + 0,5 = 6,5$ .

Отже, точка № 1 має такі координати (параметри процесу): DER 1:6,5/концентрація екстрагенту 0%.

Визначення інших точок проводили аналогічно.

Точка № 2: DER 1:7,9/концентрація екстрагенту 40%.

Точка № 3: DER 1:9,4/концентрація екстрагенту 70%.

Для визначення параметрів процесу (координат) із фіксованим DER та змінним діапазоном концентрацій екстрагенту також припускали лінійність залежності вмісту сухого залишку від концентрації екстрагенту.

Точка № 4: DER 1:9, концентрація екстрагенту 70%–93%.

Для розрахунку концентрації екстрагенту, з яким можна одержати екстракт з вмістом сухого залишку 1,0% у разі DER 1:9, використовували такі дані:

| Концентрація екстрагенту | DER | Вміст сухого залишку |
|--------------------------|-----|----------------------|
| 70%                      | 1:9 | 1,11%                |
| X%                       | 1:9 | 1,0%                 |
| 93%                      | 1:9 | 0,85%                |

Спочатку розраховували на скільки відсотків зміниться вміст сухого залишку у разі зміни концентрації екстрагенту на 1%:

$$\frac{1,11 - 0,85}{23} = 0,011\%$$

Після цього розраховували на скільки відсотків потрібно зменшити концентрацію екстрагенту від 93%, щоб вміст сухого залишку в зразку становив 1,0% у разі DER 1:9:

$$\frac{1,0 - 0,85}{0,011} = 14\%$$

Таким чином, для одержання екстракту із вмістом сухого залишку 1,0% у разі DER 1:9 та діапазоні концентрації екстрагенту від 70% до 93% необхідно вести процес екстракції  $93 - 14 = 79\%$  етанолом.

Визначення інших точок проводили аналогічно.

Точка № 5: DER 1:2/концентрація екстрагенту 91,6%.

Точка № 6: DER 1:1/концентрація екстрагенту 76%.

Розраховані параметри процесу, за яких пороговий вміст сухого залишку в зразках екстрактів становить 1%, використали як координати точок для побудови діаграми (рис. 1). Площа діаграми розділена кривою, що візуально демонструє простір, у межах якого продукт відповідає встановленому параметру критичного показника якості.

**Побудова простору для порогового виходу суми флавоноїдів 80% від  $L_{max}$  залежно від співвідношення DER та концентрації екстрагенту.**

Використовуючи експериментальні дані (табл. 1), було визначено параметри, за яких можна одержати вихід флавоноїдів в межах критичного показника якості виходу флавоноїдів 1,768%. Координати (параметри процесу) точок визначали виходячи із припущення, що вихід флавоноїдів залежить від концентрації екстрагенту лінійно.

Точка № 1: DER 1:10/ концентрація екстрагенту 70%–93%.

Для розрахунку концентрації екстрагенту, яка у разі співвідношення DER 1:10 дозволить досягнути виходу флавоноїдів із сировини в значенні 1,768%, використовували такі дані:

| Концентрація екстрагенту | DER  | Вихід суми флавоноїдів |
|--------------------------|------|------------------------|
| 70%                      | 1:10 | 1,775%                 |
| X%                       | 1:10 | 1,768%                 |
| 93%                      | 1:10 | 0,714%                 |

Спочатку розраховували на скільки відсотків зміниться вихід суми флавоноїдів, якщо змінити концентрацію екстрагенту на 1%:

$$\frac{1,775 - 0,714}{23} = 0,0046\%$$

Після цього розраховували на скільки відсотків потрібно збільшити концентрацію екстрагенту від

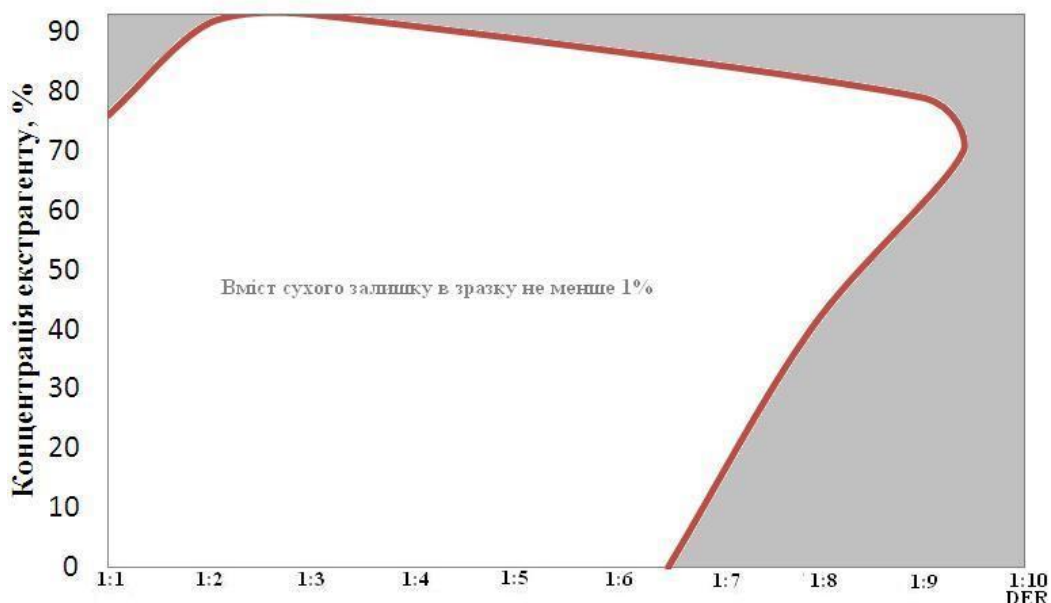


Рис. 1. Простір, у межах якого вміст сухого залишку  $\omega_n$  в екстракті становить не менше 1%

70%, щоб досягти виходу суми флавоноїдів 1,768% за DER 1:10:

$$\frac{1,775 - 1,768}{0,0046} = 1,5\%$$

Таким чином, для одержання виходу флавоноїдів 1,768% за DER 1:10 та діапазону концентрації екстрагенту від 70% до 93% необхідно вести процес екстракції  $70 + 1,5 = 71,5\%$  етанолом.

Визначення інших точок проводили аналогічно.

Точка № 2: DER 1:10/концентрація екстрагенту 19%.

Точка № 3: DER 1:8/концентрація екстрагенту 23%.

Точка № 4: DER 1:8/концентрація екстрагенту 57%.

Для визначення параметрів процесу (координат) із фіксованою концентрацією екстрагента та змінним співвідношенням DER також користувались припущенням щодо лінійної залежності виходу флавоноїдів від DER.

Точка № 5: екстрагент етанол 40%, DER 1:5–6.

Для розрахунку DER використовували такі дані:

| Концентрація екстрагенту | DER | Вихід суми флавоноїдів |
|--------------------------|-----|------------------------|
| 40%                      | 1:5 | 1,646%                 |
| 40%                      | 1:X | 1,768%                 |
| 40%                      | 1:6 | 1,813%                 |

Спочатку розраховували на скільки зміниться вихід суми флавоноїдів, якщо змінити DER з 1:5 до 1:6:

$$\frac{1,813 - 1,646}{1} = 0,167$$

Після цього розраховували на скільки потрібно збільшити DER від 1:5, щоб досягти виходу суми флавоноїдів 1,768%:

$$\frac{1,768 - 1,646}{0,167} = 0,7$$

Отже, для одержання виходу суми флавоноїдів 1,768% з використанням 40% етанолу екстрагування сировини необхідно вести до співвідношення DER 1:5,7. Розраховані параметри процесу, за яких вихід суми флавоноїдів становить не нижче порогового значення 1,768% (80% від  $L_{\max}$  використали як координати точок у побудові діаграми (рис. 2). Площа діаграми розділена кривою, що візуально демонструє простір, у межах якого продукт відповідає встановленому параметру критичного показника якості.

**Побудова простору проєктних параметрів, за якого критичні показники якості перебувають у встановлених межах прийнятності**

Побудову простору проєктних параметрів здійснювали шляхом накладання просторів сухого залишку (рис. 1) та виходу флавоноїдів (рис. 2) один на одного. У результаті цієї операції було одержано простір (рис. 3), у межах якого процес екстрагування дозволяє одержувати продукт, із визначеними характеристиками критичних показників якості. Відповідні простори зображені на діаграмах білим кольором.

**Результати й обговорення.** Використовуючи експериментальні дані дослідження впливу умов екстрагування сировини м'яти на показники процесу як вихідних даних, було проведено системний аналіз та вивчено характер процесу екстракції.

Відповідно до «традиційного» підходу до розробки фактичний аналіз експериментальних даних говорить про те, що екстракти листя м'яти перцевої,

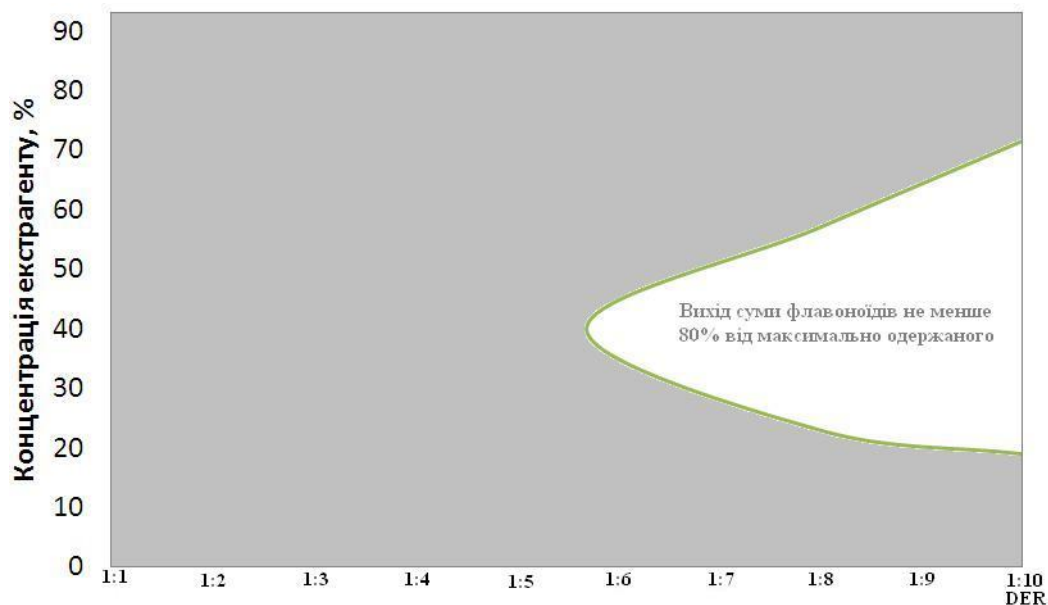


Рис. 2. Простір, у межах якого вихід суми флавоноїдів  $L_n$  становить не нижче 80% від  $L_{max}$

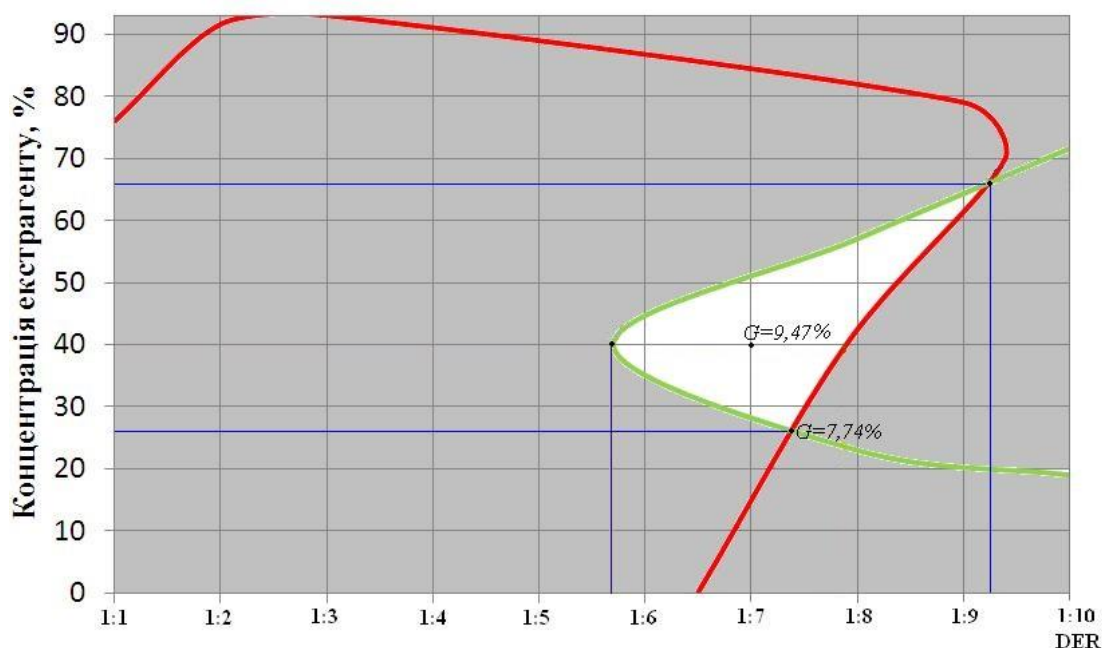


Рис. 3. Простір проєктних параметрів, у межах якого критичні показники якості лежать у межах критеріїв прийнятності ( $\omega_n \geq 1\%$ ;  $L_n \geq 80\% L_{max}$ )

отримані за умов застосування етанолу в межах 40–70% та співвідношення DER 1:7–9, характеризуються найбільш оптимальним і збалансованим співвідношенням вмісту флавоноїдів та виходом екстрактивних речовин. Тобто ведення процесу за таких умов є оптимальним з огляду на ефективність виділення екстрактивних речовин, що оцінювалось за динамікою екстракції сухого залишку з пороговим значенням ефективності на рівні 1%.

Використовуючи елементи «поглибленого» підходу, було проведено аналіз одержаних

експериментальних даних, вивчено характер процесу екстрагування сухого залишку та аналітичного маркера, визначено критичні показники якості (CQA) та встановлено їх критерії прийнятності. Як параметри процесу було визначено концентрацію екстрагенту та співвідношення DER.

Згідно зі встановленими критеріями прийнятності критичних параметрів процесу було розраховано точки (параметри процесу) для побудови діаграм просторів (DS), у межах яких процес має забезпечувати визначені умови (рис. 1, рис. 2). Такий системний та

глибокий підхід до розробки дав можливість застосувати поняття простору проєктних параметрів, що є частиною системного підходу до розробки «Quality by Design».

Позаяк простір сухого залишку (рис. 1) та простір виходу флавоноїдів (рис. 2) побудовані в однакових координатах, це дозволило поєднати обидві діаграми та отримати простір (рис. 3), у межах якого процес екстрагування дозволить одержувати екстракт із встановленим профілем якості.

Необхідно зазначити, що одержаний простір проєктних параметрів не може гарантувати абсолютну достовірність фактичних показників, позаяк інтервал концентрації екстрагенту був доволі неоднорідний, а залежність виходу екстрактивних речовин та аналітичного маркера від концентрації екстрагенту не абсолютно прямолінійною. Проте вихідні дані дозволили об'єктивно дослідити та охарактеризувати процес за ключовими параметрами, що дозволяє говорити про достатню достовірність одержаного простору.

Отже, оптимальними умовами екстрагування сировини м'яти в межах простору проєктних параметрів є екстрагування етанолом у межах 26%–66% у співвідношенні DER 1:5,7–9,2 (рис. 3). Такі параметри дещо відрізняються від тих, що визначені у разі «традиційного підходу» та відповідають концентрації етанолу в межах 40–70% та співвідношення DER 1:7–9. Це пояснюється тим, що аналіз попередніх результатів дозволив встановити вихід аналітичного маркера (флавоноїдів) як додатковий критичний

параметр процесу, а не тільки вміст сухого залишку, як у випадку «традиційного підходу». Таким чином, одержаний простір надає більшої гнучкості, адже дозволяє вести процес у більш широкому діапазоні параметрів процесу з більш прогнозованими результатами.

Слід також зауважити, що в межах простору можна визначити кількісні характеристики екстракту залежно від зміни параметрів процесу, що беззаперечно є зручним інструментом у прогнозуванні якості продукту (рис. 3). Так, мінімальний вміст суми флавоноїдів  $G$  у межах простору проєктних параметрів становить 7,74%, у разі екстрагування 26% етанолом із DER 1:7,4, а максимальне значення вмісту становить 9,47% у разі екстрагування 40% етанолом із DER 1:7.

**Висновки.** Як критичні показники якості (CQA) було визначено вміст сухого залишку  $\omega_n$  у зразках екстрактів та вихід суми флавоноїдів  $L_n$  з рослинної сировини із критеріями прийнятності  $\omega_n \geq 1\%$  та  $L_n \geq 80\% L_{max}$  відповідно. Встановлено, що оптимальними умовами екстрагування сировини м'яти в межах простору проєктних параметрів (DS) є екстрагування сировини 26%–66% етанолом у співвідношенні DER 1:5,7–9,2. Одержані результати будуть використані в подальшій розробці АФІ, зокрема для визначення цільового профілю якості та встановлення специфікації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## DETERMINATION OF DESIGN SPACE OF THE EXTRACTION STAGE AS AN ELEMENT OF MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT OF HERBAL ORIGIN

O. O. Dobrovolnyi, L. L. Davtian

Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com

**The aim of the work is** to determine critical quality attributes (CQA) and design space (DS) of the extraction stage of herbal raw material in order to establish the optimal conditions of the technological process for API manufacturing.

**Materials and Methods.** The initial data for developing design space were the research findings on the influence of key parameters of Peppermint leaf extraction process (*Mentha Piperitae* folium) on the efficiency of flavonoids extraction and yield of extractable matter. According to the research design, the extraction of Peppermint raw material was carried out by filtration extraction in a laboratory extractor to a total DER 1:10. As extraction solvents 93%, 70%, 40% ethanol (vol.) and purified water were used. The critical quality attributes were the content of dry residue  $\omega_n$  in the samples and the yield of the sum of flavonoids  $L_n$  from the extracted material. The determination of the design space was implemented by overlapping the spaces of dry residue and flavonoid yield on each other.

**Results and Discussion.** Using the “enhanced” approach to the manufacturing process development, the obtained experimental data were analyzed, the nature of the extraction process of dry residue and analytical marker were studied, critical quality attributes (CQA) were determined, and their acceptance criteria were established. The concentration of extraction solvent and DER were determined as process parameters. According to the established acceptance criteria for CQA, the points (process parameters) were calculated to develop the design space (DS). Within the design space the critical quality attributes corresponded with the acceptance criteria.

**Conclusions.** The dry residue content  $\omega_n$  in the extract samples and the yield of the sum of flavonoids  $L_n$  from extracted raw material were determined as the critical quality attributes (CQA) with the acceptance criteria  $\omega_n \geq 1\%$  and  $L_n \geq 80\% L_{max}$  respectively. It was established that the optimal conditions of the extraction of Peppermint leaf raw materials within

the design space (DS) are the extraction of raw materials with 26%–66% ethanol within DER ratio 1:5.7–9.2. The results obtained will be used in the further development of APIs, in particular, when determining the quality target product profile and establishing specifications.

**Key words:** design space, technology, technological process, preparation, extraction, extraction solvent, polyphenols, flavonoids, extractable matters, herbal substance.

#### Перелік бібліографічних посилань

1. ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011, November 2012. URL: <https://www.ema.europa.eu>.
2. Geremia M., Bezzo F., Ierapetritou M.G. Design space determination of pharmaceutical processes: Effects of control strategies and uncertainty. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024. Vol. 194. P. 159–169. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.008.
3. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives / H.B. Grangeia et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020. Vol. 147. P. 19–37.
4. Uncertainty back-propagation in PLS model inversion for design space determination in pharmaceutical product development / G. Bano et al. *Computers & Chemical Engineering*. 2017. Vol. 101. P. 110–124.
5. Traditional and innovative approaches for the extraction of bioactive compounds / I. Usman et al. *International Journal of Food Properties*. 2022. Vol. 25, No. 1. P. 1215–1233.
6. An Overview of Methods of Extraction, Isolation and Characterization of Natural Medicinal Plant Products in Improved Traditional Medicine Research / D.J. Fonmboh et al. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 9. No. 2. P. 31–57.
7. Добровольний О.О., Давтян Л.Л. Вплив умов екстрагування на кількісний вміст флавоноїдів в екстрактах листя м'яти перцевої (*Mentha Piperitae folium*). *Вісник фармації*. 2025. Т. 109, № 1. С. 28–33.

#### References

1. ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011, November 2012. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
2. Geremia M, Bezzo F, Ierapetritou MG. Design space determination of pharmaceutical processes: Effects of control strategies and uncertainty. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024;194:159–69. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.008
3. Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;147:19–37. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.12.007
4. Bano G, Facco P, Meneghetti N, Bezzo F, Barolo M. Uncertainty back-propagation in PLS model inversion for design space determination in pharmaceutical product development. *Computers & Chemical Engineering*. 2017; 101:110–124. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2017.02.038
5. Usman I, Hussain M, Imran A, Afzaal M, Saeed F, Javed MA, Saewan S. Traditional and innovative approaches for the extraction of bioactive compounds. *International Journal of Food Properties*. 2022;25(1):1215–33. DOI: 10.1080/10942912.2022.2074030
6. Fonmboh DJ, Abah ER, Fokunang TE, Herv B, Teke GN, Rose NM, Borgia NN, Fokunang LB, Andrew BN, Kaba N, Bathelemy N, Ntungwen FC. An Overview of Methods of Extraction, Isolation and Characterization of Natural Medicinal Plant Products in Improved Traditional Medicine Research. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2020;9(2):31–57. DOI: 10.9734/ajrimps/2020/v9i230152
7. Dobrovolnyi OO, Davtian LL. The effect of extraction conditions on the quantitative content of flavonoids in peppermint leaf extract (*Mentha Piperitae folium*). *News of Pharmacy*. 2025;109(1):28–33. DOI: 10.24959/nphj.25.163

#### Відомості про авторів

**Добровольний О. О.** – кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: [dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com](mailto:dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com). ORCID ID: 0009-0005-1640-4813.

**Давтян Л. Л.** – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: [ldavtian@ukr.net](mailto:ldavtian@ukr.net). ORCID ID: 0000-0001-7827-2418.

#### Information about the authors

**Dobrovolnyi O. O.** – PhD (Pharmacy), Postdoctoral Student, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: [dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com](mailto:dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com). ORCID ID: 0009-0005-1640-4813.

**Davtian L. L.** – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: [ldavtian@ukr.net](mailto:ldavtian@ukr.net). ORCID ID: 0000-0001-7827-2418.