УДК 615.31:615.453.6:54.03
DOI https://doi.org/10.32782/health-2024.1.13

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Коптєлов Андрій Сергійович,
аспірант кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0001-7512-7426

Дейнека Аліна Сергіївна,
доктор філософії,
завідувач відділення «Фармація»
Фахового медичного коледжу
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0003-3765-9290

Бевз Наталія Юріївна,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-7259-8908

Кухтенко Олександр Сергійович,
доктор фармацевтичних наук, професор,
завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0003-4908-6717

Остеоартроз – одне з провідних захворювань суглобів, що обмежує функціональні можливості пацієнтів. Для лікування використовуються нефармакологічні, фармакологічні та хірургічні методи, тому перспективним є створення нових лікарських форм із поліпшеним протибольовим ефектом та антиоксидантними властивостями, що містять солі глюкозаміну та хондроїтину і можуть застосовуватися для лікування остеоартрозу та остеопорозу у вигляді твердих лікарських форм (таблетки, капсули). Метою дослідження було вивчення фармакотехнологічних показників активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу хондропротекторної дії, що дасть змогу спрогнозувати метод отримання та склад допоміжних речовин таблетованої лікарської форми. Об'єктами дослідження були субстанції хондроїтину сульфат натрію, D-глюкозаміну сульфат натрію, метилсульфонілметан та аскорбінова кислота. Для вибору технології виготовлення таблеток за методиками Державної фармакопеї України визначали фармакотехнологічні показники: насипну густину, густину після усадки порошків, текучість порошків (кут укосу та коефіцієнт Гауснера), досліджували оптичну мікроскопію. Досліджено кристалічну структуру та фармакотехнологічні показники субстанцій, що пропонується ввести до лікарської форми. Оптична мікроскопія показала відмінність у розмірі та формі кристалів різних компонентів. Кристали субстанцій D-глюкозаміну сульфату натрію, аскорбінової кислоти та метилсульфонілметану мають подібну структуру та розмір у діапазоні від 20 до 200 мкм. Хондроїтину сульфат натрію відрізняється дрібнодисперсністю та розміром 1–20 мкм із кубічною формою кристалів.

Аналіз текучості порошків підтвердив різницю у характеристиках субстанцій, які суттєво впливають на процес таблетування. Дослідження щодо визначення текучості, насипної густини, куту укосу були статистично оброблені згідно з вимогами ДФУ. Запропоновано використання допоміжних речовин для поліпшення текучості та однорідності лікарських форм. Рекомендовано подальше дослідження і вибір оптимальної технології для отримання ефективних твердих лікарських форм для лікування остеоартрозу із застосуванням методу попередньої грануляції.

Ключові слова: *хондропротекторна дія, тверда лікарська форма, таблетки, активні фармацевтичні інгредієнти, фармакотехнологічні показники.*

Andrii Koptielov, Alina Deineka, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Determination of pharmacotechnological parameters of active pharmaceutical ingredients in the development of a chondroprotective medicine

Osteoarthritis is one of the leading joint diseases that limits the functional capabilities of patients. Non-pharmacological, pharmacological and surgical methods are used for treatment. Therefore, it is promising to create new dosage forms with improved analgesic effect and antioxidant properties containing glucosamine and chondroitin salts that can be used to treat osteoarthritis and osteoporosis in the form of solid dosage forms (tablets, capsules). The purpose of the study was to investigate the pharmacotechnological parameters of the active pharmaceutical ingredients of the chondroprotective drug, which will allow to predict the method of preparation and composition of excipients of the tablet dosage form. The objects of the study were chondroitin sodium sulfate, D-glucosamine sodium sulfate, methylsulfonylmethane and ascorbic acid. To select a tablet technology, pharmacotechnological parameters were determined according to the State Pharmacopoeia of Ukraine: bulk density, density after shrinkage of powders, fluidity of powders (slope angle and Gausner's coefficient), and optical microscopy. The crystal structure and pharmacotechnological parameters of the substances proposed to be introduced into the dosage form were studied. Optical microscopy showed differences in the size and shape of the crystals of different components. The crystals of D-glucosamine sodium sulfate, ascorbic acid and methylsulfonylmethane have a similar structure and size in the range from 20 to 200 microns. Chondroitin sodium sulfate is characterized by fine dispersion and size of 1-20 μm, with a cubic crystal shape.

The analysis of the flowability of the powders confirmed the difference in the characteristics of the substances, which significantly affect the tableting process. The studies on the determination of flowability, bulk density, and slope angle were statistically processed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The use of excipients to improve the fluidity and uniformity of dosage forms was proposed. Further research and selection of the optimal technology for the production of effective solid dosage forms for the treatment of osteoarthritis using the method of preliminary granulation is recommended.

Key words: *chondroprotective effect, solid dosage form, tablets, active pharmaceutical ingredients, pharmacotechnological indicators.*

Вступ. Остеоартроз (ОА) – захворювання синовіальних суглобів, яке сьогодні є головною причиною обмеження функціональних можливостей пацієнтів і другою за частотою після серцево-судинних захворювань причиною втрати працездатності [1]. Залежно від тяжкості хвороби й ураженого суглоба для лікування ОА передбачають нефармакологічні, фармакологічні та хірургічні методи. Частіше за все з метою поліпшення стану використовують комбінацію нефармакологічних (проведення навчання пацієнтів стосовно їхньої хвороби, за необхідності зменшення маси тіла, програма фізичних навантажень тощо) і фармакологічних методів лікування [2].

Для медикаментозного лікування застосовують такі лікарські засоби, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), опіоїди, кортикостероїди, препарати, специфічні для циклооксигенази (ЦОГ-1/ЦОГ-2) та хондропротектори. Серед хондропротекторів особливу ланку займають глікозаміноглікани – довгі нерозгалужені ланцюги гетерополісахаридів, які побудовані з димерів похідних моносахаридів, що повторюються і частіше за все сульфатовані. Представниками глікозаміногліканів, що широко застосовуються у медичній практиці для лікування ОА, є хондроїтину сульфат натрію і солі глюкозаміну сульфату, роль яких в організмі різноманітна: регуляція водного балансу, контроль дифузії різних сполучень у міжклітинному просторі дерми, опора для клітин під час їх міграції та ін. [3–5].

Суміш хондроїтину і глюкозаміну діє, насамперед, як протизапальний засіб, володіє антиоксидантними властивостями, поліпшує регенерацію тканин тощо. Нині для підсилення дії суміші цих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у дієтичні добавки додають рослинні компоненти, вітаміни груп D і C, гіалуронову кислоту, колаген, метилсульфонілметан тощо [6].

Під час додавання до суміші хондроїтину сульфату і глюкозаміну сульфату НПЗП, наприклад ібупрофену або диклофенаку калію, утворюється група комбінованих протизапальних (протиревматичних) засобів, таких як АртифлексУльтра, ТерафлексАдванс, Протекон Фаст@, Мовекс@ Актив тощо [7]. У літературі [8] продемонстрований синергічний ефект целекоксибу та глюкозаміну на метаболізм хондроцитів остеоартрозу, апоптоз та окислювальний стрес, що свідчить про можливість комбінованого використання цих засобів для лікування ОА, хоча клінічні випробування, які були проведені впродовж двох років, показали незначні позитивні ефекти [9].

Підсилення анальгетичного ефекту спостерігали внаслідок синергізму комбінації глюкозаміну з кетопрофеном у м'якій лікарській формі. Експериментальні дослідження під час нашкірного нанесення крем-гелю показали виражену аналгетичну дію в умовах спонтанної больової реакції у щурів [10].

Перспективним є створення нової твердої лікарської форми, яка складається із суміші хон-

дроїтину сульфату натрію і глюкозаміну сульфату натрію з посиленням протибольового ефекту, наприклад додаванням метилсульфонілметану [11] і збільшенням антиоксидантних властивостей шляхом уведення до складу аскорбінової кислоти [12].

Метою роботи стало вивчення фармакотехнологічних показників АФІ лікарського засобу хондропротекторної дії, що дасть змогу спрогнозувати метод отримання таблетованої лікарської форми.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали субстанції хондроїтину сульфат натрію (Yantai Dongcheng Biochemcials Co. Ltd, Китай), D-глюкозаміну сульфат натрію (Zhejiang Aoxing Biotechnology Co. Ltd, Китай), метилсульфонілметан (Zhejiang Aoxing Biotechnology Co. Ltd, Китай), аскорбінова кислота (DSM Nutritional Products (UK) Ltd, Велика Британія).

Визначення фармакотехнологічних показників проводилося за методиками Державної фармакопеї України (насипна густина та густина після усадки порошків) ДФУ 2.0 т. 1, стор. 473; текучість порошків (кут укосу та коефіцієнт Гауснера) ДФУ 2.0 т. 1, стор. 477; оптична мікроскопія ДФУ 2.0 т. 1, стор. 481 [13].

Як обладнання під час проведення досліджень було використано мікроскоп Bresser 40x-1600x 5MP 8,9 см (3.5 дюйма) цифровий 52 – 01000; прилад ВП-12А; прилад 545Р-АК-3 [14].

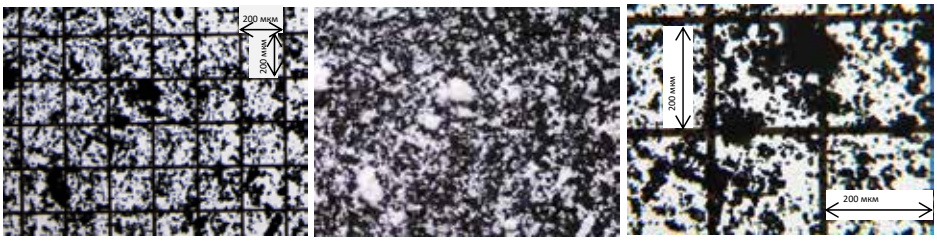
Субстанції діючих речовин під час проведення досліджень використовувалися в кількості, що забезпечує точність виконання експерименту. Дослідження щодо визначення текучості, насипної густини, куту укосу були статистично оброблені [13].

Результати дослідження. Проведений аналіз за оптичною мікроскопією показав значну відмінність кристалів хондроїтину сульфату натрію від субстанцій D-глюкозаміну сульфату натрію, аскорбінової кислоти та метилсульфонілметану (рис. 1–4).

Розмір кристалів субстанцій D-глюкозаміну сульфату натрію, аскорбінової кислоти та метилсульфонілметану варіюється у діапазоні від 20 до 200 мкм. Дані субстанції кристалічної структури мають кубічну та колоноподібну форми. Натомість хондроїтину сульфат натрію відрізняється дрібнодисперсністю, розмір кристалів становить 1–20 мкм, форма кристалів кубічна.

Проведені дослідження з визначення текучості порошків, насипної густини та густини після усадки порошків, кута укосу, коефіцієнта Гауснера показали такі результати (табл. 1).

Згідно з наведеними даними в табл. 1, субстанції глюкозаміну сульфату натрію та аскорбінової кислоти за кутом укосу і коефіцієнтом Гауснера (який відповідає співвідношенню насипної густини до та після усадки) характеризуються відмінною текучістю. За цими показниками

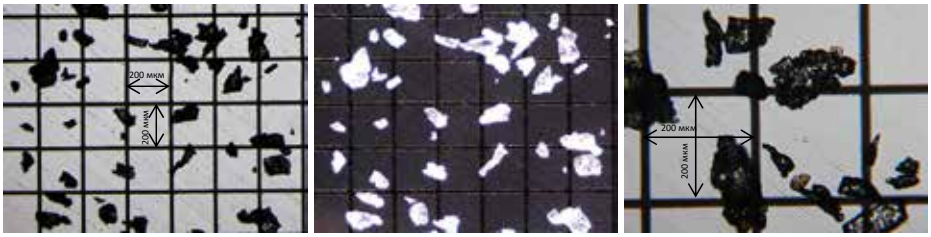


А Б В

Рис. 1. Субстанція хондроїтину сульфату (А – збільшення у 40 разів, Б – збільшення у 40 разів зі зміною поляризації світла, В – збільшення у 100 разів)

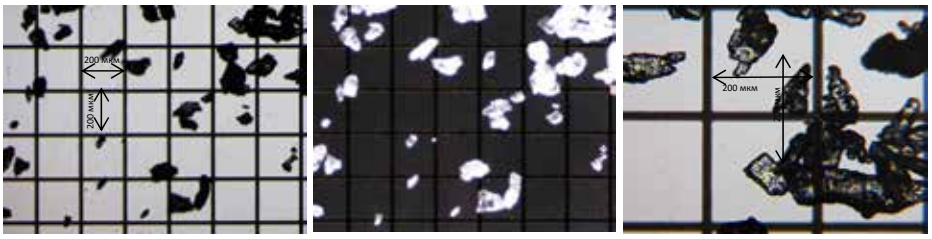
А Б В

Рис. 2. Субстанція D-глюкозаміну сульфату (А – збільшення у 40 разів, Б – збільшення у 40 разів зі зміною поляризації світла, В – збільшення у 100 разів)



А Б В

Рис. 3. Субстанція аскорбінової кислоти (А – збільшення у 40 разів, Б – збільшення у 40 разів зі зміною поляризації світла, В – збільшення у 100 разів)



А Б В

Рис. 4. Субстанція метилсульфонілметану (А – збільшення у 40 разів, Б – збільшення у 40 разів зі зміною поляризації світла, В – збільшення у 100 разів)

Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники субстанцій

Субстанція/ показник	Текучість, с/100г	Кут укосу, град	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки (500), г/мл	Коефіцієнт Гауснера
D-глюкозаміну сульфат	15,2±0,2	27±1 (текучість дуже хороша*)	0,953±0,012	1,012±0,014	1,06 (відмінна текучість**)
Метилсуль-фонілметан	29,0±0,2	32± 2 (текучість хороша*)	0,659±0,008	0,806±0,011	1,22 (задовільна текучість**)
Аскорбінова кислота	12,2±0,1	26±1 (текучість дуже хороша*)	0,888±0,011	0,979±0,013	1,10 (відмінна текучість**)
Хондроїтину сульфат	45,7±4,2	48±4 (текучість незадовільна*)	0,566±0,007	0,851±0,011	1,50 (погана текучість**)

Примітки: n = 5; P = 95 %

* – згідно з таблицею текучості та відповідного куту укосу 2.9.36 Текучість порошків [13]

** – згідно з таблицею шкали текучості 2.9.36. Текучість порошків [13]

метилсульфонілметан має задовільну текучість. Субстанція хондроїтину сульфату натрію за всіма наведеними в табл. 1 показниками має незадовільну текучість.

Технологія отримання твердих лікарських форм (таблеток) може проводитися декількома класичними методами: пряме пресування та застосування попередньої грануляції [14]. Використання прямого пресування більш економічно вигідно, завдяки можливості скорочення технологічного процесу зменшення кількості устаткування для його проведення та дає змогу скоротити витрати та зменшити можливість контамінації напівпродуктів. Технологія прямого пресування передбачає відповідні властивості субстанцій, що входять до складу лікарської форми, насамперед текучості та форми кристалів. За незадовільних показників властивостей АФІ рекомендується вводити допоміжні речовини, фармакотехнологічний ефект яких спрямований на підвищення текучості таблеткової маси, збільшення зчеплення між субстанціями тощо [14–16].

Уведення допоміжних речовин до складу лікарського засобу хондропротекторної дії з умістом D-глюкозаміну сульфату натрію, аскорбінової кислоти, метилсульфонілметану та хондроїтину сульфату натрію може покращити текучість таблеткової маси [14; 16]. Водночас розмір крис-

талів та низька насипна густина хондроїтину сульфату натрію під час завантаження таблеткової маси до вібруючого бункера таблеткової машини не дадуть змоги отримати рівномірне розподілення всіх діючих речовин у складі таблетки – відбудеться розшарування таблеткової маси під час вібрації.

На підставі вищенаведеного подальшою роботою під час розроблення лікарського засобу хондропротекторної дії є підбір допоміжних речовин та технології отримання твердої лікарської форми з проведенням таблетування за допомогою попередньої грануляції.

Висновки. За результатами проведених досліджень хондроїтину сульфату натрію, D-глюкозаміну сульфату натрію, метилсульфонілметану, аскорбінової кислоти визначено, що дані субстанції мають фармакотехнологічні показники, які не дають змоги отримати тверду лікарську форму (таблетки) методом прямого пресування за наявності відмінної та хорошої текучості глюкозаміну сульфату, метилсульфонілметану, аскорбінової кислоти та незадовільної текучості хондроїтину сульфату. Субстанція хондроїтину сульфату значно відрізняється за розмірами (1–20 мкм) від інших АФІ, що планується вводити до складу хондропротекторного лікарського засобу. Запропоновано проводити подальшу роботу з підбору допоміжних речовин і технології отримання таблеток методом попередньої грануляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Маркович О.В., Прокопчук В.Ю., Примачок Л.Л. Вплив щадної лікувальної гімнастики на амплітуду рухливості кульшового суглобу в разі загострення деформуючого коксартрозу. *Health & Education*. 2023. Вип. 4. С. 193–199. DOI https://doi.org/10.32782/health-2023.4.27.

2. Стрільчук Л. Синергічна дія нестероїдних протизапальних препаратів таглю козаміну сульфату в лікуванні остеоартриту колінного суглоба. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2023. № 16(552).

3. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.-P. Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. Molecules. 2015. № 20. P. 4277–4289. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules20034277.

4. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016. № 33(5). P. 693–705. DOI: https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3.

5. DiNubile N.A. Glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *Postgrad. Med.* 2009. № 121. P. 48–50. DOI: https://doi.org/10.3810/pgm.2009.07.2030.

6. Colletti A., Cicero A.F.G. Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021. № 22(23). P. 12920. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms222312920.

7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: http://www.drlz.com.ua/.

8. Cheleschi S., Tenti S., Giannotti S., Veronese N., Reginster J.Y., Fioravanti A. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021. № 22(16). P. 8980. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22168980.

9. Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F., Dunlop D.D., Harris C.L., Singer N.G., Bradley J.D., Silver D., Jackson C.G., Lane N.E., Oddis C.V., Wolfe F., Lisse J., Furst D.E., Bingham C.O., Reda D.J., Moskowitz R.W., Williams H.J., Clegg D.O. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010. № 69(8). P. 1459–64. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2009.120469.

10. Давішня Н.В., Зупанець І.А., Шебеко С.К. Дослідження впливу комбінації глюкозаміну з кетопрофеном у формі крем-гелю на спонтанну больову реакцію в щурів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 90–93. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4763.

11. Lubis A.M.T., Siagian C., Wonggokusuma E., Marsetyo A.F., Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 2017. № 49(2). P. 105–111.

12. Li H., Zeng C., Wei J., Yang T., Gao S.G., Li Y.S., Lei G.H. Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2016. № 35(6). P. 1585–92. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-016-3177-1.

13. Державна фармакопея України. 2-е вид. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2015. Т. 1. 1128 с.

14. Промислова технологія лікарських засобів / Є.В. Гладух та ін. Харків : Новий світ 2000, 2018. 525 с.

15. Біофармація : підручник / О.І. Тихонов ; за ред. О.І. Тихонова ; 2-е вид., перероб. і доп. Харків : Золоті сторінки, 2019. 224 с.

16. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток «Пастинокард» / Н.А. Симоненко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16. № 3(43). С. 236–243. DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287001.

REFERENCES

1. Markovych O.V., Prokopchuk V.Yu., Prymachok L.L. (2023). Vplyv shchadnoi likuvalnoi himnastyky na amplitudu rukhlyvosti kulshovoho suhlobu v razi zahostrennia deformuiuchoho koksartrozu [Effect of gentle therapeutic gymnastics on the amplitude of hip joint movements in exacerbation of deficiency coxarthrosis]. Health & Education, (4), 193–199. DOI: https://doi.org/10.32782/health-2023.4.27 [In Ukrainian].

2. Strilchuk L. (2023). Synerhichna diia nesteroidnykh protyzapalnykh prepa-rativ ta hliukozaminu sulfatu v likuvanni osteoartrytu kolinnoho suhloba [Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis of the knee joint]. Medychna hazeta "Zdorovia Ukrainy 21 storichchia", 16(552) [In Ukrainian].

3. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.-P. (2015). Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. Molecules, (20), 4277–4289. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules20034277.

4. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. (2016). Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. Glycoconj J., 33(5), 693–705. DOI: https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3.

5. DiNubile N.A. (2009). Glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. Postgrad. Med, (121), 48–50. DOI: https://doi.org/10.3810/pgm.2009.07.2030.

6. Colletti A., Cicero A.F.G. (2021). Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. Int J Mol Sci, 22(23), 12920. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms222312920.

7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [The State Register of Medicines of Ukraine]. URL: http://www.drlz.com.ua/ [in Ukrainian].

8. Cheleschi S., Tenti S., Giannotti S., Veronese N., Reginster J.Y., Fioravanti A. (2021). A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. Int J Mol Sci, 22(16), 8980. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22168980.

9. Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F., Dunlop D.D., Harris C.L., Singer N.G., Bradley J.D., Silver D., Jackson C.G., Lane N.E., Oddis C.V., Wolfe F., Lisse J., Furst D.E., Bingham C.O., Reda D.J., Moskowitz R.W., Williams H.J., Clegg D.O. (2010). Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. Ann Rheum Dis, 69(8), 1459–64. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2009.120469.

10. Davishnia N.V., Zupanets I.A., Shebeko S.K. (2015). Doslidzhennia vplyvu kombinatsii hliukozaminu z ketoprofenom u formi krem-heliu na spontannu bo-lovu reaktsiiu v shchuriv [Investigation of the effect of a combination of glucosamine and ketoprofen in the form of a cream-gel on the spontaneous pain response in rats]. Farmatsevtychnyi chasopys, (2), 90–93. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4763 [In Ukrainian].

11. Lubis A.M.T., Siagian C., Wonggokusuma E., Marsetyo A.F., Setyohadi B. (2017). Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. Acta Med Indones, 49(2), 105–111.

12. Li H., Zeng C., Wei J., Yang T., Gao S.G., Li Y.S., Lei G.H. (2016). Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis. Clin Rheumatol, 35(6), 1585–92. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-016-3177-1.

13. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2-e vyd. v 3 t. Derzhavne pidpryiemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". Kharkiv: Derzhavne pidpryiemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2015, T. 1, 1128. [in Ukrainian].

14. Hladukh Ye.V., Ruban O.A., Saiko I.V. ta insh. (2018) Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv [Industrial technology of medicines]. Kh.: NFaU: "Novyi svit 2000", 525. [in Ukrainian].

15. Tykhonov O.I., Yarnykh T.H., Zupanets I.A. ta in. ; za red. Tykhonova O.I. (2019). Biofarmatsiia [Biopharmacy]: pidruch. dlia studentiv zakl. vyshch. osvity. 2-he vyd., pererob. i dopov. Kharkiv : NFaU : Zoloti storinky, 224. [in Ukrainian].

16. Symonenko N.A., Shpychak O.S., Kukhtenko O.S., Bezrukavyi Ye.A., Yurieva H.B. (2023). Obgruntuvannia vyboru dopomizhnykh rechovyn pry rozrobtsi skladu tabletok "Pastynokard" [Explanation of the excipients selection in the development of "Pastinocard" tablets composition]. Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky, 16, 3(43), 236–243. DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287001 [in Ukrainian].