

УДК 615.453.62:615.011

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.244>

О. В. ЯКОВЕНКО, О. А. РУБАН

Національний фармацевтичний університет, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У СКЛАДІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК

З кожним роком з'являються нові докази впливу стресу на щоденне життя та, як наслідок, розвиток системних захворювань (атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, патологічного безсоння), тому актуальним є створення оригінального комбінованого лікарського засобу для їх профілактики.

Метою роботи було проведення фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для вибору оптимальної технології виробництва сублінгвальних таблеток.

Матеріали та методи. В якості АФІ було обрано гліцин та магнію цитрат, фармакотехнологічні та фізико-хімічні дослідження яких були проведені згідно з вимогами Державної фармакопеї України.

Результати та їх обговорення. Кристалграфічні дослідження продемонстрували значну відмінність фактора форми між гліцином та магнію цитратом (0,49 та 0,18, відповідно). Обидва АФІ є негігроскопічними, але магнію цитрат має кращу сипкість (8,48 с/100 г) на відміну від гліцину (40,52 с/100 г). Вивчено гранулометричний склад АФІ (гліцин майже рівномірно розподіляється між ситами № 0, № 0,1 та № 0,5; магнію цитрат просіюється кризь сито № 0).

Висновки. За результатами проведених досліджень визначена відмінність у основних технологічних характеристиках гліцину та магнію цитрату. В зв'язку з цим є потреба у виборі допоміжних речовин для виробництва сублінгвальних таблеток методом прямого пресування.

Ключові слова: стрес; сублінгвальні таблетки; фармакотехнологічні дослідження

O. Yakovenko, O. Ruban*National University of Pharmacy, Ukraine*

The study of physicochemical and pharmacotechnological properties of active substances in the composition of sublingual tablets

Topicality. Every year there is new evidence of stress effect on everyday life and, as a consequence, the development of systemic diseases (atherosclerosis, coronary heart disease, pathological insomnia), therefore, the creation of an original combination drug for its prevention is a relevant task today.

Aim. To conduct pharmacotechnological and physico-chemical studies of active pharmaceutical ingredients (API) to select the optimal technology for the production of sublingual tablets.

Materials and methods. Glycine and magnesium citrate were chosen as the API, pharmacotechnological and physico-chemical studies of which were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and discussion. Crystallographic studies showed a significant difference in the form factor between glycine and magnesium citrate (0.49 and 0.18, respectively). Both APIs are non-hygroscopic, but magnesium citrate has better flowability (8.48 s/100 g) as opposed to glycine (40.52 s/100 g). The particle size distribution of API was studied (glycine is almost evenly distributed between No. 0, No. 0.1 and No. 0.5 sieves, magnesium citrate is sieved through No. 0 sieve).

Conclusions. Based on the results of the studies, the difference in the main technological characteristics of glycine and magnesium citrate is determined. In this regard, there is a need to choose excipients for the production of sublingual tablets by method of direct compression.

Key words: stress; sublingual tablets; pharmacotechnological studies

А. В. Яковенко, Е. А. Рубан*Національний фармацевтичний університет, Україна*

Исследование физико-химических и фармакотехнологических свойств действующих веществ в составе сублингвальных таблеток

С каждым годом появляются новые доказательства влияния стресса на повседневную жизнь и, как следствие, развитие системных заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца, патологической бессонницы), поэтому актуальным является создание оригинального комбинированного лекарственного средства для их профилактики.

Целью работы было проведение фармакотехнологических и физико-химических исследований активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) для выбора оптимальной технологии производства сублингвальных таблеток.

Материалы и методы. В качестве АФИ был выбран глицин и магния цитрат, фармакотехнологические и физико-химические исследования которых были проведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Кристаллографические исследования показали значительное различие фактора формы между глицином и магния цитратом (0,49 и 0,18, соответственно). Оба АФИ являются негигроскопичными, но магния цитрат имеет лучшую сыпучесть (8,48 с/100 г) в отличие от глицина (40,52 с/100 г). Изучен гранулометрический состав АФИ (глицин почти равномерно распределяется между ситами № 0, № 0,1 и № 0,5, магния цитрат просеивается через сито № 0).

Выводы. На основании результатов проведенных исследований определена разница в основных технологических характеристиках глицина и магния цитрата. В связи с этим существует необходимость в выборе вспомогательных веществ для производства сублингвальных таблеток методом прямого прессования.

Ключевые слова: стресс; сублингвальные таблетки; фармакотехнологические исследования

ВСТУП

За словами Р. Сельє, стрес є неспецифічною відповіддю організму на будь-яку вимогу та допомагає пристосуватися до ситуації, що виникла. Причиною стресу може стати будь-яка подія, що порушує звичний перебіг життя, при цьому не має значення, приємна чи неприємна ситуація, важлива лише інтенсивність потреби в перебудові або адаптації. Тобто це фізіологічна реакція, що мобілізує резерви організму і готує його до фізичної активності типу спротиву, боротьби. Під час стресу виділяються гормони, змінюється режим роботи органів і систем (ритм серця, частота пульсу тощо) [1].

Іноді стрес може бути корисним, оскільки допомагає у разі потреби задіювати ресурси організму. На теперішній час учені розрізняють еустрес (позитивний стрес, який поєднується з бажаним ефектом і мобілізує організм) і дистрес (негативний стрес з небажаним шкідливим ефектом). При еустресі відбувається активізація пізнавальних процесів і процесів самосвідомості, осмислення дійсності, пам'яті. А дистрес призводить до виснаження, яке може викликати фізичні і психічні захворювання. Так, згідно з дослідженням Firdaus S. Dhabhar стресовий стан, який триває від декількох хвилин до годин запускає механізми імунного посилення, що включає зміни в дендритних клітинах, нейтрофілах, макрофагах, лімфоцитах, дозріванні і функції, а також місцевому і системному продукуванню цитокінів. А довгостроковий стрес пригнічує або порушує регуляцію вроджених і адаптивних імунних відповідей, змінюючи цитокіновий баланс 1-го типу, індукуючи хронічне запалення і пригнічуючи кількість, рух та функцію імунних клітин. Хронічний стрес може також підвищити сприйнятливості до деяких типів раку шляхом пригнічення цитокінів 1 типу і захисних Т-клітин, а також підвищення функції регуляторних/супресорних Т-клітин [2].

V. Michael Jelinek у своїй публікації стверджує, що депресія, соціальна ізоляція та відсутність соціальної підтримки є важливими факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), які не залежать від звичайних факторів ризику, таких як паління, гіперхолестеролемія та гіпертонія і є подібними до цих звичних факторів ризику. У пацієнтів з ІХС наявність депресії також достовірно частіше призводить до погіршення результатів лікування та чинить вплив на їх комплаєнс [3].

Krantz D. S. доводить наявність біоповедінкових механізмів, що зв'язують стрес та інші психосоціальні фактори ризику з атеросклерозом та явними проявами ІХС. Хвороба коронарних артерій, наприклад, є прогресуючим розладом, і є дані про те, що психосоціальні фактори відіграють певну роль на різних стадіях захворювання [4].

Прикладом як позитивного, так і негативного впливу стресу може бути огляд M. Piefke, який показує, що короткий гострий стресор може мати посилюючі ефекти на проспективну пам'ять (ПП) у здорових людей залежно від характеристик стресора та його типу. Дослідження здорових дорослих людей свідчать про збільшення ПП у відповідь на гострий стрес. Навпаки, дослідження у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом виявили погіршення впливу на продуктивність ПП [5].

Результати щорічного опитування Американської психологічної асоціації свідчать про відсутність покращення ситуації з розповсюдженням та впливом стресових станів. Майже три чверті дорослих (74 %) стверджують, що за цей рік вони пережили принаймні один симптом стресу, який є таким самим, як і в минулому році (75 %). Майже половина (45 %) говорить, що вони лежали без сну вночі через стрес, а близько однієї третини дорослих (37 %) їдять занадто багато або нездорову їжу через стрес, що складає порівнянне число з опитуванням у 2017 році (38 %). Джерелами значного стресу називають також роботу і гроші, а цьогорічне дослідження виявило, що вони продовжують знаходитись на першому місці. Американці також вважають, що проблеми, пов'язані зі здоров'ям (63 %), є значним джерелом стресу [6].

У свою чергу, в Україні на теперішній час відсутні актуальні профільні дослідження щодо розповсюдженості стресу. Однак враховуючи війну на території країни, соціально-економічний регрес останніх років та зневажливе ставлення до власного здоров'я нашого населення, можна зробити припущення про не менш значну актуальність проблеми стресу в нашій країні. Отже, створення нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток для терапії та профілактики стресових станів є перспективним завданням [7].

Мета дослідження. Метою дослідження було вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для вибору раціонального складу і технології виробництва сублінгвальних таблеток.

МАТЕРІАЛІ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були магнію цитрат (органічна сіль), гліцин (амінокислота) та їх суміш (1 : 1). Цитрат магнію - магнієва сіль лимонної кислоти, джерело магнію, одного з найважливіших внутрішньоклітинних макроелементів в організмі. З огляду на те, що Mg^{2+} відповідає за безліч інших функцій в організмі, цитрат магнію володіє широким спектром фармакологічної дії: анагетичною, заспокійливою, снодійною, стрес-протекторною, протисудомною, антиаритмічною, протиартритною, жовчогінною тощо. За фармакопейними даними магнію цитрат дуже легко розчинний в киплячій воді, легко розчинний у воді та практично нерозчинний у етанолі 96 %; значення рН водного розчину має складати від 5,0 до 9,0. Зв'язок між дефіцитом магнію та проявами стресу наведений в роботі Є. А. Тарасова [8]. Нестача магнію в дитячих організмах є однією з причин розвитку депресивного синдрому, що відображено в праці Rubio; в статті Марушко зазначено, що найбільш виразний дефіцит магнію притаманний дітям з початковими проявами гіпертензії і при високих рівнях артеріального тиску, коли відбувається виснаження адаптаційних резервів [9, 10].

Гліцин (амінооцтова кислота, аміноетанова кислота) – найпростіша аліфатична протеїногенна амінокислота. Він чинить заспокійливу, слабку антидепресивну дію, послаблює вираженість побічних ефектів антипсихотичних засобів (нейролептиків), снодійних та протисудомних засобів і включений в низку терапевтичних практик щодо зниження алкогольної, опіатної та інших видів абстиненції як допоміжний засіб, який надає помірну седативну і транквілізуючу дію. Володіє деякими ноотропними властивостями, покращує пам'ять і асоціативні процеси. Згідно з ДФУ гліцин є легко розчинним у воді та дуже мало розчинним в етанолі, значення рН водного розчину має складати від 5,9 до 6,4. Теоретично та експериментально ефективність цієї амінокислоти у стресових станах доведена у дослідженнях А. Л. Астахова та В. Н. Савченко [11, 12, ДФУ]. Препарат, який має в своєму складі комбінацію цих АФІ, наразі не випускається. В Укр-

патенті зареєстрована 1 комбінація гліцину з магнію аспарагінатом [13].

Були проведені фізико-хімічні (форма і розмір кристалів, розчинність) і фармакотехнологічні (насіпна густина до і після усадки, сипучість, кут природного укусу, показник стисливості та коефіцієнт Гауснера, визначення гранулометричного складу) дослідження зразків речовин. Кристалографічні дослідження порошоків проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus Academy», оснащеного відеокамерою ScoreTek. Зображення оброблялися програмним забезпеченням ScorePhoto (версія 3.0.12.498). Зразки досліджували за допомогою фотографування полів зору, на підставі чого визначали середні значення показників та розраховували фактор форми. Сипкість визначали на приладі VP-12A, вимірюючи час витоку зразка порошку (100,0 г). Насіпну густина встановлювали на пристрої для визначення об'ємної маси типу РТ-TD1 (PharmaTest, Німеччина) (100,0 г). Визначення гранулометричного складу проводили з використанням набору сит згідно з вимогами ДФУ [14, ДФУ].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувані зразки є полідисперсними системами з анізодіаметричною формою частинок (рис. 1, 2). Порошок магнію цитрату має форму, наближену до еліпсоподібної, поверхня гладка, лінійний розмір коливається від 0,2 до 0,7 мкм. Агломерати утворюються лише між частинками, розмір яких знаходиться в межах 0,2-0,3 мкм. Фактор форми у середньому становить 0,49.

Зразок гліцину має гладку поверхню з багаточисленними уламками, у полі зору присутні частинки подовженої форми, здатні до агломерації. Фактор форми становить 0,18. Фактор форми агломератів та частинок більшого розміру становить 0,62. Отже на підставі проведених досліджень можна говорити про доцільність заходів з метою покращення технологічних властивостей за рахунок досягнення однорідного гранулометричного складу.

Результати фармакотехнологічних досліджень АФІ та їх суміші наведені в табл. 1.

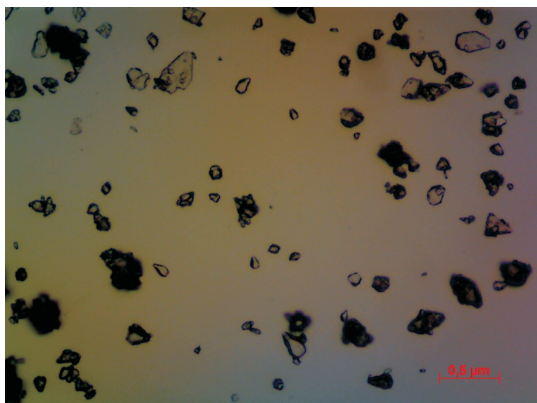


Рис. 1. Фотографія порошку магнію цитрату



Рис. 2. Фотографія порошку гліцину

Таблиця 1

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЛІЦИНУ, МАГНІЮ ЦИТРАТУ ТА ЇХ СУМІШЕЙ

Властивості	Магнію цитрат	Гліцин	Суміш АФІ (1 : 1)
Сипкість, с/100 г зразка	8.48 ± 0.17	40.52 ± 0.61	26.15 ± 0.57
Кут природного укосу, град.	36 ± 0.9	50 ± 1.5	44 ± 0.8
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	0.625 ± 0.02	0.541 ± 0.01	0.625 ± 0.01
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$, г/мл	0.769 ± 0.01	0.833 ± 0.02	0.820 ± 0.02
Показник стисливості, %	19	35	31
Коефіцієнт Гауснера	1.23	1.54	1.31

Примітка. n = 5, P = 95 %.

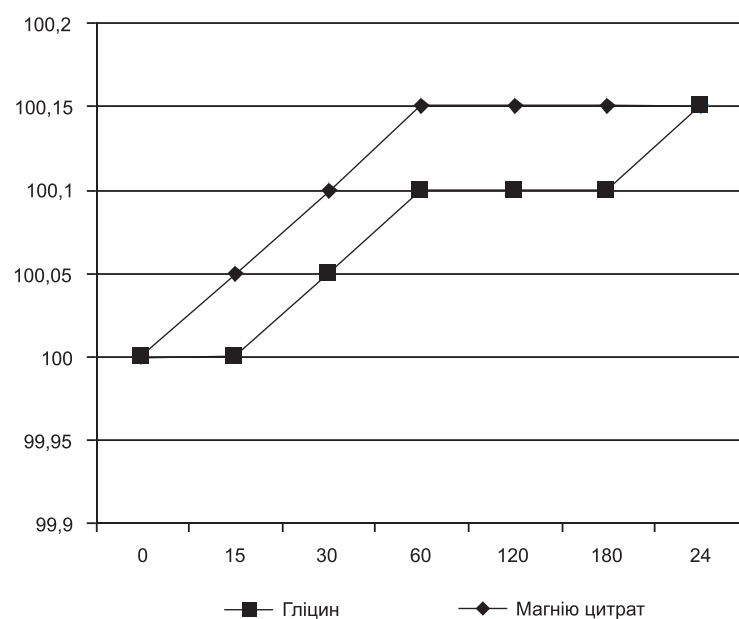


Рис. 3. Кінетика вологопоглинання АФІ за умов 40 % вологості

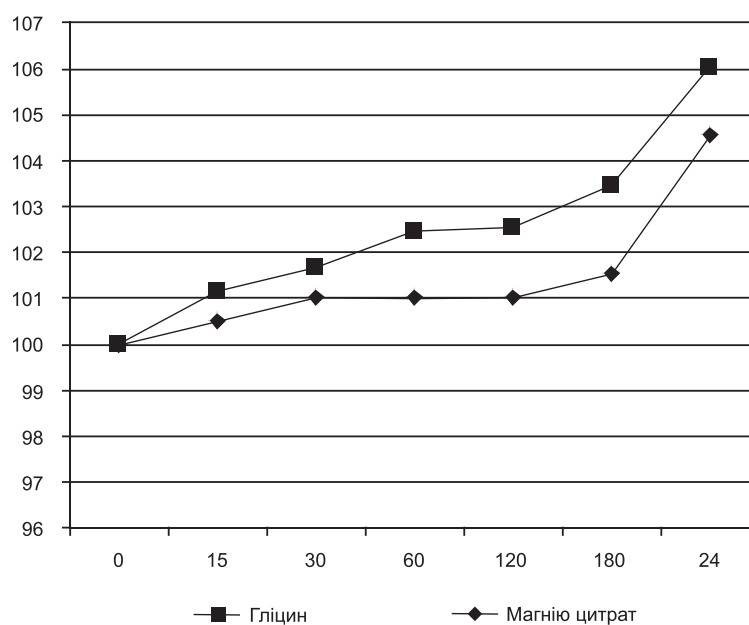


Рис. 4. Кінетика вологопоглинання АФІ за умов 100 % вологості

Таблиця 2

ГРАНУЛОМЕТРИЧНИЙ СКЛАД ГЛІЦИНУ ТА МАГНІЮ ЦИТРАТУ

Сито, №	Гліцин		Магнію цитрат	
	г	%	г	%
3,0	0,01	0,1	0,01	0,1
2,0	0,80	8,0	0,02	0,2
1,0	1,66	16,6	0,03	0,3
0,5	2,69	26,9	0,05	0,5
0,1	2,16	21,6	0,05	0,5
0	2,68	26,8	9,85	98,5

Наступним етапом дослідження було визначення гігроскопічності АФІ в умовах 40 % та 100 % вологості. В умовах 40 % вологості порошки магнію цитрату та гліцину через 24 години абсорбували лише 0,15 % вологи. За умов 100 % вологості магнію цитрат додав у масі 4,55 %, а гліцин – 6,03 %. Кінетика вологопоглинання зразків наведена на рис. 3 та 4 та свідчить про негігроскопічність речовин.

Результати визначення гранулометричного складу АФІ наведені в табл. 2.

Результати, наведені в табл. 2, свідчать про те, що гліцин майже рівномірно розподіляється між ситами № 0,5, № 0,1 та повністю просіюється крізь останнє. Магнію цитрат у кількості від 0,1 % до 0,5 % залишається на ситах № 3 – № 0,1. При цьому 98,5 % субстанції повністю просіюється крізь сито № 0,1.

Отримані дані вказують на те, що гліцин та магнію цитрат мають різні фармакотехнологічні властивості, суміш АФІ є різною за гранулометричним складом і потребує покращення для використання методу прямого пресування в якості методу виробництва сублінгвальних таблеток.

ВИСНОВКИ

1. За результатом аналізу джерел літератури та фармацевтичного ринку доведено актуальність створення нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток для терапії та профілактики стресових станів.
2. Вивчено фізико-хімічні (форму і розмір кристалів, розчинність) і фармакотехнологічні (насіпну густину до і після усадки, сипучість, кут природного укусу, показник стисливості та коефіцієнт Гауснера, визначення гранулометричного складу) властивості магнію цитрату, гліцину та їх суміші (1 : 1). Магнію цитрат та гліцин є негігроскопічними, а їх суміш відрізняється за гранулометричним складом. Згідно з результатами суміш гліцину та магнію цитрату (1 : 1) має допустиму текучість – 26,5 с/100 г, кут природного укусу – 44°, що також підтверджується значенням коефіцієнта Гауснера – 1,31.
3. За результатами досліджень визначено необхідність використання допоміжних речовин у технології виробництва сублінгвальних таблеток.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Селье, Г. Стресс без дистресса / пер. с англ. – М. : Прогресс, 1982. – 128 с.
2. Dhabhar, F. S. Effects of stress on immune function : the good, the bad and the beautiful / F. S. Dhabhar // Immunologic Res. – 2014. – Vol. 58 (2-3). – P. 193-210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
3. Stress and coronary heart disease : psychosocial risk factors / S. J. Bunker, D. M. Colquhoun, M. D. Esler et al. // The Medical J. of Australia. – 2003. – Vol. 178. – P. 272-276.
4. Krantz, D. S. Psychosocial risk factors for coronary heart disease : Pathophysiologic mechanisms / D. S. Krantz, K. S. Whittaker, D. S. Sheps // In R. Allan & J. Fisher, Heart and mind: The practice of cardiac psychology. Washington, DC, US : American Psychological Association, 2011. – P. 91-113. <http://dx.doi.org/10.1037/13086-004>
5. Piefke, M. The Effects of Stress on Prospective Memory : A Systematic Review / M. Piefke, K. Glienke // Psychol. & Neurosci. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 345-362. <https://doi.org/10.1037/pne0000102>
6. American Psychological Association. Stress in America: Generation Z. Stress in America™ Survey. [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2018/stress-gen-z.pdf>
7. Yakovenko, O. V. The marketing research of drugs for prevention and treatment of stress conditions at the pharmaceutical market of Ukraine / O. V. Yakovenko, O. A. Ruban, V. V. Hrynenko // Вісник фармації. – 2018. – № 4. – С. 52-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2229>
8. Дефицит магния и стресс : вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии / Е. А. Тарасов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Е. А. Сандакова // Терапевтический архив. – 2015. – № 9. – С. 114-122.
9. Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children : The ANIVA Study / N. Rubio, Lopez, M. Morales, Suarez, Varela, Y. Pico et al. // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – № 22. – P. 13-16. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030352>
10. Марушко, Ю. В. Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури) / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак // Сучасна педіатрія. – 2016. – Т. 6 (78). – С. 27-32.
11. Астахов, А. Л. Гліцисед КМП : просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? / А. Л. Астахов // Ліки України. – 2004. – № 1. – С. 35-36.
12. Стрес-протективні ефекти гліцину за умов експериментальної мобілізації / В. Н. Савченко, Є. Я. Ніколенко, Г. С. Кратенко, Н. О. Пилипенко // Сучасні проблеми медицини. – 2014. – № 1. – С. 68-71.
13. Патент України 51206 А 61 К 9/20. Лікарський засіб на основі суміші солей магнію з гліцином / Васенда М. М., Грошовий Т. А., Беленів І. Ф., Кучеренко Л. І. ; заявл. 21.12.2009; опубл. 12.07.2010. – Бюл. № 13.
14. Yakovenko, O. V. Study of physico-chemical and technological properties of active substances in the composition of medicated chewing gum / O. V. Yakovenko, Ju. S. Maslyu // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : мат-ли XXIII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студ. (21 квітня 2016 р., м. Харків). В 2-х т. Т. 1. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – С. 324-325.

REFERENCES

1. Selye, H. (1982). *Stress without distress* (trans. A. N. Luka, I. S. Khorola). Moscow: Progress, 128.
2. Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58 (2–3), 193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
3. Bunker, S. J., Colquhoun, D. M., Esler, M. D., Hickie, I. B., Hunt, D., Jelinek, V. M., Oldenburg, B. F., Peach, H. G., Ruth, D., Tennant, C. C., Tonkin, A. M. (2003). Stress and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *The Medical journal of Australia*, March, 178, 272–276.
4. Krantz, D. S., Whittaker, K. S., & Sheps, D. S. (2011). *Psychosocial risk factors for coronary heart disease: Pathophysiologic mechanisms*. In R. Allan & J. Fisher, *Heart and mind: The practice of cardiac psychology* (pp. 91–113). Washington, DC, US: American Psychological Association. <http://dx.doi.org/10.1037/13086-004>
5. Piefke, M., & Glienke, K. (2017). The effects of stress on prospective memory: A systematic review. *Psychology & Neuroscience*, 10 (3), 345–362. <http://dx.doi.org/10.1037/pne0000102>
6. American Psychological Association. (2018). Stress in America : Generation Z. Stress in America™ Survey. Available at: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2018/stress-gen-z.pdf>
7. Yakovenko, O. V., Ruban, O. A., & Hrynenko, V. V. (2018). The marketing research of drugs for prevention and treatment of stress conditions at the pharmaceutical market of Ukraine. *Visnik Farmacii*, 4 (96), 52–56. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2229>
8. Tarasov, E. A., Blinov, D. V., Zimovina, U. V., Sandakova, E. A. (2015). Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy. *Therapeutic Archive*, 9, 114–122.
9. Rubio-López, N., Morales-Suárez-Varela, M., Pico, Y., Livianos-Aldana, L., & Llopis-González, A. (2016). Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13 (3), 352. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030352>
10. Marushko, Yu. V., Gy'shhak, T. V. (2016). *Sovremennaya pediatriya*, 6 (78), 27–32.
11. Astakhov, A. L. (2004). *Liky Ukrainy*, 1, 35–36.
12. Savchenko, V. N., Nikolenko, Ye. Ya., Kratenko, H. S., Pylypenko, N. O. (2014). *Suchasni problemy medytsyny*, 1, 68–71.
13. Vasenda, M. M., Hroshovi, T. A., Belienichev, I. F., Kucherenko, L. I. (2010). *Patent Ukrainy 51206 A 61 K 9/20. Likarskyi zasib na osnovi sumishi solei mahniuu z hlitsynom*.
14. Yakovenko, O. V., Masliy, Ju. S. (2016). Study of physico-chemical and technological properties of active substances in the composition of medicated chewing gum. *Aktual'ni py'tannya stvorennia novy'x likars'ky'x zasobiv: materialy XXIII mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh ta studentiv*. (21.04. 2016). Kharkiv, 324–325.

Відомості про авторів:

Яковенко О. В., PhD студент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: realmanutd.ua@gmail.com

Рубан О. А., д-р фармац. наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ruban_elen@ukr.net

Information about authors:

Yakovenko O., PhD student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy .

E-mail: realmanutd.ua@gmail.com

Ruban O., Doctor of Pharmacy, Professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy . E-mail:

ruban_elen@ukr.net

Сведения об авторах:

Яковенко А. В., PhD студент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: realmanutd.ua@gmail.com

Рубан Е. А., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: ruban_elen@ukr.net

Надійшла до редакції 27.09.2019 р.