



Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>

УДК 615.451.2:615.014.2:66.022.36:001.891

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12125>**ВИБІР СТАБІЛІЗАТОРА ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ВІСМУТУ НІТРАТОМ ОСНОВНИМ****Г. М. Мельник, Т. Г. Ярних, Г. Б. Юр'єва***Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків**yurieva.anyuta@gmail.com***ІНФОРМАЦІЯ**Надійшла до редакції / Received:
18.03.2021Після доопрацювання / Revised:
24.03.2021Прийнято до друку / Accepted:
29.03.2021**Ключові слова:**суспензія;
технологія,
стабілізатор;
дослідження.**АНОТАЦІЯ****Мета роботи.** Вибір стабілізатора екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним із наступним створенням лікарського засобу для застосування в гастроентерології.**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження слугували зразки екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним, які виготовленні за традиційними правилами приготування суспензій. Дослідження седиментаційної стабільності та ресуспендованості вивчали для зразків суспензії з використанням різних стабілізаторів. Мікроскопічний аналіз проводили для визначення розміру часток та однорідності розподілу дисперсної фази.**Результати й обговорення.** Результати досліджень свідчать, що зразки нестабілізованої суспензії та суспензії з додаванням натрію альгінату, NaKMЦ та ксантанової камеді при зберіганні погіршують свою ресуспендованість і характеризуються агрегативною нестійкістю після 14 діб зберігання. Зразок суспензії з аеросилом належить до легкоресуспендованих суспензій і має задовільні характеристики однорідності розподілу часток активного фармацевтичного інгредієнта в дисперсійному середовищі.**Висновки.** Досліджено агрегативну стійкість та зовнішній вигляд зразків суспензії залежно від стабілізаторів та терміну їхнього зберігання. Проведено вивчення ресуспендованості стабілізованих зразків суспензії та обрано аеросил як стабілізатор суспензії з вісмуту нітратом основним для подальших досліджень із розробки екстемпорального лікарського засобу.

Вступ. У медичній практиці суспензії посідають певне місце серед рідких екстемпоральних лікарських форм. Призначення препаратів у вигляді суспензій має ряд переваг перед іншими лікарськими формами. Саме суспензії дають змогу ввести тверді нерозчинні речовини з високим ступенем дисперсності в рідину і цим самим забезпечити швидкий та повний прояв лікувальної дії. При необхідності суспензії також можуть забезпечувати пролонговальну дію та можливість регулювання її тривалості завдяки зміні розміру часток лікарської речовини. Необхідно

вказати, що саме в суспензії є можливість легко коригувати смак, запах та колір, що поліпшує органолептичні показники якості лікарської форми [1, 2].

З іншого боку, суспензія є однією з найнестійкіших лікарських форм. Цей факт може спричинити ускладнення при точному дозуванні активного фармацевтичного інгредієнта, тим самим змінюючи терапевтичний ефект [3].

Оскільки головним завданням при розробці складу та технології суспензії є забезпечення певної стійкості, що здійснюється за рахунок стабілізаторів та по-

верхнево-активних речовин (ПАР), то вибір допоміжних речовин вважається першим етапом. Другим етапом є скринінг агрегативної та седиментаційної стійкості суспензії, а також їхньої ресуспендованості.

Відомо, що агрегативна стійкість дисперсних систем може бути різною: одні системи можуть існувати кілька секунд після їхнього утворення, а інші – впродовж тривалого часу. Найнестійкішими за своєю природою є гідрофобні колоїдні системи, для яких характерна слабка взаємодія між частинками дисперсної фази і дисперсійним середовищем [4, 5]. До факторів агрегативної стійкості відносять термодинамічні та кінетичні.

Групу термодинамічних факторів складають:

1. Електростатичний – зумовлений виникненням на поверхні частинок подвійного електричного шару (ПЕШ), який виникає завдяки іонній адсорбції і сприяє утворенню електростатичних сил відштовхування, які зростають при збільшенні потенціалу поверхні частинок (ϕ -потенціал) і, особливо, електрокінетичного потенціалу (ξ -потенціал). Сили електростатичного відштовхування між однойменно зарядженими частинками не дають їм наблизитися одна до одної і злипнутися.

2. Адсорбційно-сольватний призводить до зменшення міжфазного натягу при взаємодії частинок дисперсної фази з середовищем (завдяки адсорбції та сольватації) і зниженню енергії Гіббса поверхні розподілу фаз; забезпечують введення в суспензії ПАР.

3. Ентропійний – є доповненням до двох перших факторів і діє у високодисперсних системах, частинки дисперсної фази яких беруть участь у броунівському русі. Суть його полягає в «прагненні» дисперсної фази рівномірно розподілитися по всьому об'єму системи [6, 7].

Кінетичні фактори стійкості знижують швидкість агрегації частинок дисперсної фази. До них належать:

1) структурно-механічний – пов'язаний з утворенням на поверхні частинок захисних шарів (плівок), які мають пружність та механічну міцність, їх руйнування вимагає затрат енергії та часу; даний фактор може утворитися і при адсорбції на поверхні;

2) гідродинамічний – призводить до зниження швидкості агрегації внаслідок зміни в'язкості середовища, густини дисперсної фази та дисперсійного середовища [8–10].

У реальних системах агрегативну стійкість визначають одночасно дією кількох факторів. Особливо велику стійкість дисперсних систем спостерігають при сукупній дії термодинамічних і кінетичних факторів, коли поряд зі зниженням міжфазного натягу проявляються структурно-механічні властивості міжфазних прошарків [9].

Мета роботи – вибір стабілізатора екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним із наступ-

ним створенням лікарського засобу для застосування в гастроентерології.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження слугували зразки екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним, які виготовлені за традиційними правилами приготування суспензій. Дослідження седиментаційної стабільності та ресуспендованості вивчали для зразків суспензії з використанням різних стабілізаторів. Мікроскопічний аналіз проводили для визначення розміру часток та однорідності розподілу дисперсної фази.

Результати й обговорення. Екстемпоральну суспензію з вісмуту нітратом основним за класичним прописом традиційно готують дисперсійним методом із використанням прийому скаламучування [1]. Основним недоліком даної технології є седиментаційна та агрегативна нестійкість суспензії. Візуально спостерігається швидке осідання часток дисперсної фази та утворення міцного шару осаду. Ці явища впливають на точність дозування лікарського засобу та, як наслідок, на фармакологічну ефективність.

Для виготовлення зразків водних суспензій із вісмуту нітратом основним ми використовували найбільш поширені у фармацевтичній промисловості стабілізатори: натрію альгінат, натрій карбоксиметилцелюлозу (NaКМЦ), ксантанову камедь та аеросил у різних концентраціях. Концентрацію загусників підбирали на основі літературних даних [11, 12]. Розчини натрію альгінату, натрій-КМЦ та ксантанової камеді готували окремо в різних концентраціях і додавали до суспензії з масовою часткою вісмуту нітрату основного 1 %.

Агрегативну стійкість запропонованих зразків суспензій зі стабілізаторами визначали за відомою методикою: в циліндри з притертим корком наливали по 50 см³ суспензії. Після чого циліндри щільно закривали корком і ретельно перемішували їхній вміст впродовж 5 хвилин (механічним шляхом). Потім циліндри виставляли в ряд і залишали у спокої. Через певні інтервали часу (t) вимірювали об'єми (V) седиментаційних осадів до тих пір, поки вони не переставали змінюватися [4]. За одержаними експериментальними даними побудували діаграми (рис. 1), які давали можливість наочно порівняти агрегативну стійкість стабілізованих суспензій впродовж трьох діб.

На підставі попередньо проведених дослідів для подальшого детального дослідження стійкості обирали стабілізатори в концентраціях, які забезпечували найбільшу стабільність зразків суспензії, а саме: натрію альгінат – 1,5 %, NaКМЦ – 1,5 %, ксантанова камедь – 2 %, аеросил – 1 %. Для побудови кінетичних кривих седиментації $V = f(t)$ брали середні значення п'яти вимірювань агрегативної стійкості стабілізованих суспензій (рис. 2).

За даними рисунка 2, зразки суспензії, що були стабілізовані розчином ксантанової камеді та аероси-

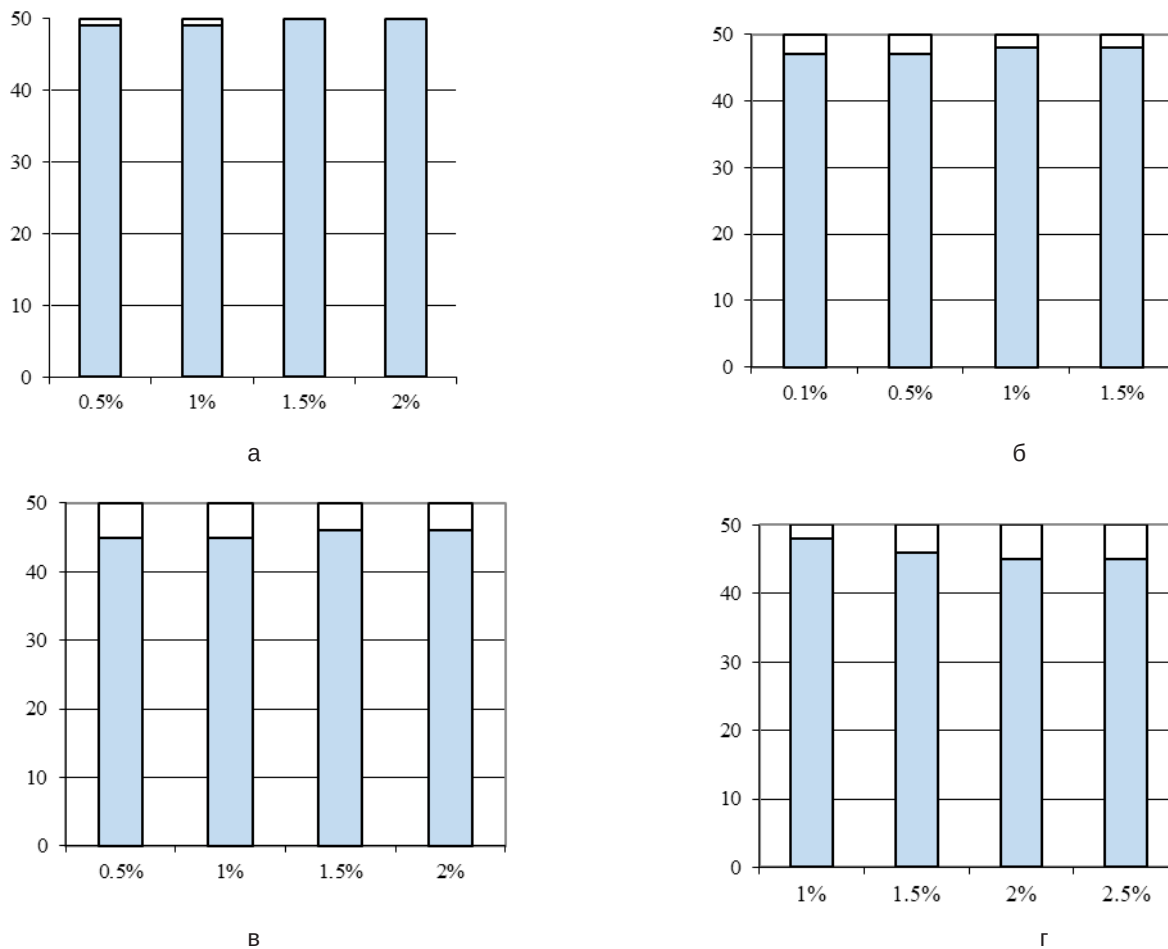


Рис. 1. Стійкість суспензії вісмуту нітрату основного, стабілізованої натрієм альгінатом (а), NaКМЦ (б), ксантановою камедю (в) та аеросилом (г) через 3 доби (по осі абсцис – концентрація розчинів стабілізаторів, ω (%); по осі ординат – об'єм осаду, см³).

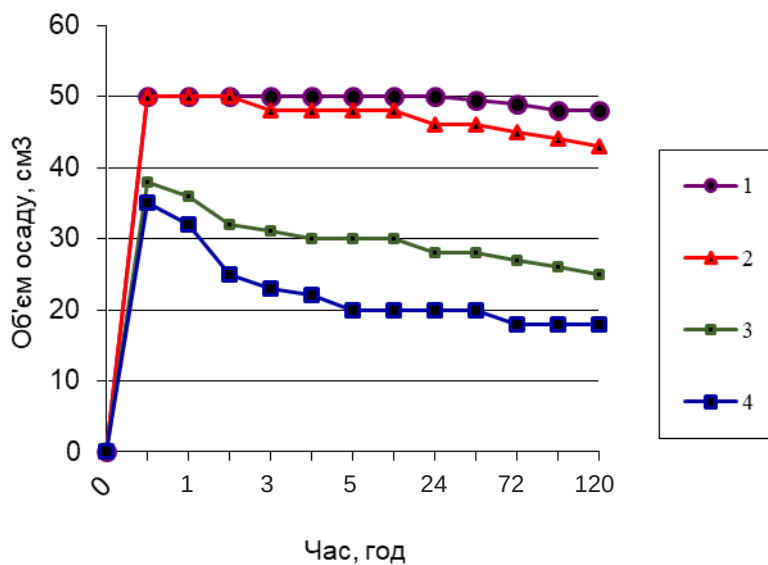


Рис. 2. Кінетичні криві седиментації зразків суспензії з вісмуту нітратом основним зі стабілізаторами: 1 – натрію альгінат; 2 – NaКМЦ; 3 – ксантанова камедь; 4 – аеросил.

лу, впродовж доби утворювали осади об'ємом до 38 см³. У суспензіях, стабілізованих натрієм альгіна- том та NaKMЦ, спостерігали незначні зміни в об'ємі суспензії лише через 3 доби – 48 та 43 см³ відповідно.

При подальшому зберіганні у зразках, стабілізова- них натрієм альгінатом, NaKMЦ та ксантановою ка- меддю, впродовж 14 діб спостерігали руйнування системи з утворенням білого пластівчастого осаду або щільної гелевої маси (табл. 1).

Для повної оцінки стабільності розроблених зраз- ків суспензії ми також вивчали їхню ресуспендова- ність.

Ресуспендованість – це здатність суспензії з оса- дом після легкого струшування утворювати систему з твердою дисперсною фазою, рівномірно розподіле- ною в усьому об'ємі дисперсійного середовища. Ре- суспендованість визначає міру оборотності змін у ступені диспергування твердої фази в рідині, що від- буваються в суспензії впродовж зберігання. В добре ресуспендованій суспензії тверда фаза легко повер- тається до вихідного стану, тоді як у нересуспендова- ній суспензії необоротні зміни не дають можливості знову розподілити тверду фазу рівномірно в усьому об'ємі рідини.

Для суспензій ресуспендованість є важливою ха- рактеристикою, що визначає поряд з агрегативною стійкістю можливість її вірного дозування. Якщо у суспензії впродовж терміну зберігання утворюється погано ресуспендований осад, то таку суспензію не можна виготовляти.

Традиційно показник ресуспендованості суспензій прийнято оцінювати за методикою, згідно з якою ви- значають кількість струшувань флакона із суспен- зією, яка необхідна для приведення її в вихідний стан із рівномірно розподіленою твердою дисперсною фа- зою (струшування проводять вручну). Хоча цей ме- тод не є кількісним для визначення міцності осаду, але його найчастіше використовують у фармацев- тичній практиці, оскільки достатньо характеризує придатність суспензій для використання як готовий лікарський засіб.

Для зручності класифікації суспензій за здатністю до ресуспендованості та порівняння їх за цим параме- тром усі суспензії умовно розділяють на чотири групи:

- до першої групи віднесені легкоресуспендова- ні суспензії, здатні легко повертатися в почат- ковий стан із рівномірним розподілом твердої фази (менше 5 струшувань);
- до другої групи суспензії з кількістю струшу- вень від 6 до 10;
- до третьої групи – від 11 до 200 струшувань;
- до четвертої групи – суспензії, що практично нересуспендуються (більше 200 струшувань) [4, 13].

У фармацевтичній практиці можна використовова- ти тільки суспензії 1-ї та 2-ї груп; суспензії 3-ї та 4-ї групи мають недостатню здатність до ресуспендова- ності, тому вони не придатні до практичного застосу- вання.

Кількість струшувань, необхідну для ресуспендо- ваності суспензій після різного терміну зберігання, визначали у суспензіях із масовою часткою вісмуту нітрату основного 1 % без стабілізатора (прийом ска- ламучення) та з додаванням допоміжних речовин.

Результати дослідження наведено у таблиці 2.

Як видно з експериментальних даних, зразки не- стабілізованої суспензії та суспензії з додаванням натрію альгінату, NaKMЦ та ксантанової камеді при зберіганні погіршують свою ресуспендованість. Це свідчить про те, що утворений осад поступово зміц- нюється внаслідок утворення щільної структури.

З огляду на дані таблиці до легкоресуспендованих суспензій можна віднести зразок суспензії стабілізо- ваний аеросилом.

Отже, на основі проведених досліджень як стабілі- затор екстемпоральної суспензії обрано аеросил.

З метою визначення однорідності розподілу актив- ного фармацевтичного інгредієнта в дисперсійному середовищі ми провели дослідження з визначення розміру часток суспензії стабілізованої аеросилом порівняно з суспензією, виготовленою за традицій- ною технологію (метод скаламучення) (рис. 3).

Таблиця 1

Зовнішній вигляд стабілізованих зразків суспензії з вісмуту нітратом основним у процесі зберігання

Стабілізатор	Термін спостереження, доби			
	1	7	14	30
Натрію альгінат	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування	Утворення білого пластівчастого осаду	Утворення білого пластівчастого осаду
NaKMЦ	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування	Утворення щільного гелевого осаду	Утворення щільного гелевого осаду
Ксантанова камедь	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування	Утворення щільного гелевого осаду	Утворення щільного гелевого осаду
Аеросил	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування	Однорідна після збовтування

Таблиця 2

Порівняльна характеристика ресуспендованості досліджуваних зразків суспензії з вісмуту нітратом основним

Об'єкт дослідження	Концентрація стабілізатора (w), %	Термін зберігання, доби								
		1	2	3	4	5	6	7	14	30
Суспензія без стабілізатора (прийом скаламучення)	-	1	2	3	3	3	3	3	3	3
Суспензія з натрію альгінатом	1,5 %	1	2	2	2	2	2	2	3	3
Суспензія з NaКМЦ	1,5 %	1	1	1	2	2	2	2	3	3
Суспензія з ксантановою камеддю	2 %	1	1	1	1	1	1	2	3	3
Суспензія з аеросилом	1 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1

*Примітка: 1 – перша група; 2 – друга група; 3 – третя група.

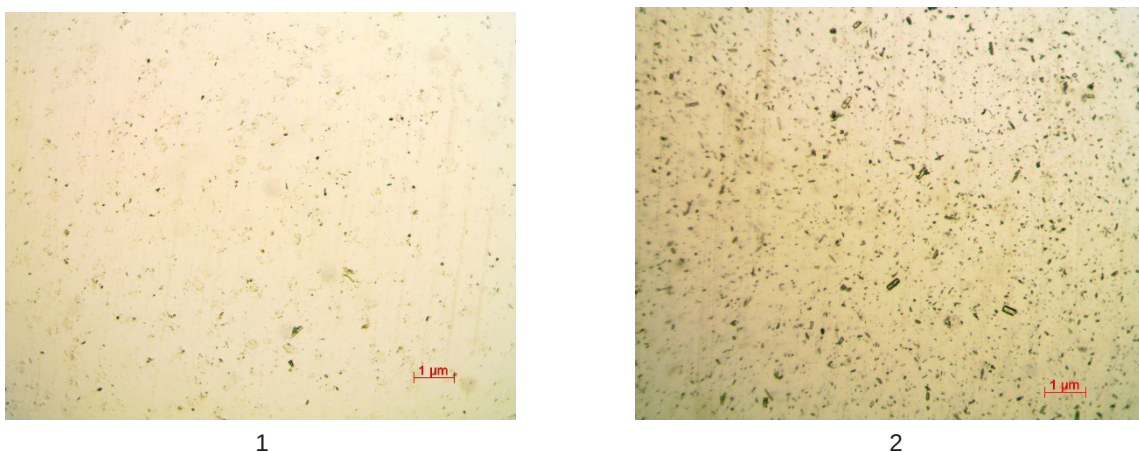


Рис. 3. Мікроскопічний аналіз зразків суспензії: 1 – суспензія без додавання стабілізатора; 2 – суспензія стабілізована аеросилом.

За результатами мікроскопічного аналізу можна зробити висновок, що зразок суспензії стабілізованої аеросилом (зразок 2) мав вищий ступінь дисперсності (<1 мкм) порівняно зі зразком 1, що свідчило про однорідність розподілу часток дисперсної фази в дисперсійному середовищі.

Висновки. 1. Вивчено агрегативну стійкість та зовнішній вигляд зразків суспензії залежно від стабілізаторів і терміну їхнього зберігання.

2. Проведено вивчення ресуспендованості стабілізованих зразків суспензії та обрано аеросил як стабілізатор суспензії з вісмуту нітратом основним для подальших досліджень із розробки екстемпорального лікарського засобу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

THE CHOICE OF STABILIZER OF EXTEMPORANEOUS SUSPENSION WITH BISMUTH NITRATE BASIC

G. M. Melnyk, T. G. Yarnykh, G. B. Yuryeva

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv
yurieva.anyuta@gmail.com

The aim of the work. The choice of stabilizer of extemporaneous suspension with bismuth nitrate basic, followed by the creation of a drug for use in gastroenterology.

Materials and Methods. The object of the study were samples of extemporal suspension of bismuth nitrate basic made according to traditional rules of preparation of suspensions. Sedimentation stability and resuspendability studies were studied for suspension samples using different stabilizers. Microscopic analysis was performed to determine the particle size and homogeneity of the dispersed phase distribution.

Results and Discussion. The results of the study show that samples of nonstabilized suspension and suspension with the adding of sodium alginate, NaCMC and xanthan gum during storage worsen their resuspension and are characterized by aggregative instability after 14 days of storage. The suspension sample with aerosil is a readily suspended and has satisfactory uniformity characteristics of the active pharmaceutical ingredient particles in the dispersion medium.

Conclusions. The aggregative stability and appearance of suspension samples depending on stabilizers and their shelf life have been studied. A study of the resuspension of stabilized suspension samples was performed and aerosil was selected as a stabilizer of suspension with bismuth nitrate basic for a further research on the development of extemporaneous drug.

Key words: suspension; technology, stabilizer; research

ВЫБОР СТАБИЛИЗАТОРА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ С ВИСМУТОМ НИТРАТОМ ОСНОВНЫМ

Г. Н. Мельник, Т. Г. Ярных, А. Б. Юрьева

Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков
yurieva.anyuta@gmail.com

Цель работы. Выбор стабилизатора экстемпоральной суспензии с висмутом нитратом основным с последующим созданием лекарственного средства для применения в гастроэнтерологии.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили образцы экстемпоральной суспензии с висмутом нитратом основным, изготовленные согласно традиционным правилам приготовления суспензий. Исследование седиментационной стабильности и ресуспендируемости изучали для образцов суспензии с использованием различных стабилизаторов. Микроскопический анализ проводили для определения размера частиц и однородности распределения дисперсной фазы.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показывают, что образцы нестабилизированной суспензии и суспензии с добавлением натрия альгината, NaКМЦ и ксантановой камеди при хранении ухудшали свою ресуспендируемость и характеризовались агрегативной неустойчивостью после 14 суток хранения. Образец суспензии с аэросилом относится к легкоресуспендируемым суспензиям и имеет удовлетворительные характеристики однородности распределения частиц активного фармацевтического ингредиента в дисперсионной среде.

Выводы. Исследовано агрегативную устойчивость и внешний вид образцов суспензии в зависимости от стабилизаторов и срока их хранения. Изучена ресуспендируемость стабилизированных образцов суспензии и выбран аэросил в качестве стабилизатора суспензии с висмутом нитратом основным для дальнейших исследований по разработке экстемпорального лекарственного средства.

Ключевые слова: суспензия; технология; стабилизатор; исследования.

Список бібліографічних посилань

1. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для студ. фармац. ф-ів ВМНЗ України III–IV рівнів акредитації / за ред. О. І. Тихонова. вид. 4-те, випр. і допов. Вінниця : Нова Книга, 2016. 536 с.
2. Біофармація: підручник для студ. фармац. вищ. навч. закл. і ф-тів. / Тихонов О. І. та ін. ; за ред. О. І. Тихонова. Харків : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. 240 с.

3. Yarnykh T. G., Tykhonov O. I., Melnyk G. M., Yuryeva G. B. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. *Asian Journal of Pharma-ceutics*. 2017. Vol. 11 (4). P. 859–864.
4. Езерский М. Л., Тенцова А. И., Перькова Н. Н. Физическая устойчивость суспензий некоторых сульфаниламидов. *Хим.-фармац. журн.* 1981. № 3. С. 75–81.
5. Бондаренко А. И. Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий : дисс. ... д-ра фармац. наук. Минск. 1991. 400 с.
6. Liang Y., Hilal N., Langston P., Starov V. Interaction forces between colloidal particles in liquid: Theory and experiment. *Adv. in Colloid and Interface Sci.* 2007. Vol. 134–135(31). P. 151–166.
7. Ребиндер П. А. Поверхностные явления в дисперсных системах. Коллоидная химия: Избранные труды. М. : Наука, 1978. 368 с.
8. Kosmulski M. Chemical properties of material surfaces. New York: Marcel Dekker, 2001. 576 p.
9. Ходаков Г. С. К реологии суспензий. *Теоретические основы химической технологии*. 2004. Т. 38 (4). С. 456–466.
10. Воюцкий С. С. Курс коллоидной химии. М. : Химия, 1975. 512 с.
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
12. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 900 p
13. Езерский М. Л., Тенцова А. И., Перькова Н. Н. Ресуспендируемость суспензий сульфаниламидных препаратов. *Фармация*. 1983. Т. 33 (6). С. 28–32.

References

1. Tykhonov OI, Yarnykh TG. Pharmacy Technology of Drugs. 4th ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. Ukrainian.
2. Tykhonov OI., Yarnykh TG., Zupanets IA. Biopharmacy. [Біофармація: підручник для студ. фарм. вищ. навч. закл. і ф-тів.] Kharkiv: Zoloti storinky; 2003. Ukrainian.
3. Yarnykh TG, Tykhonov OI, Melnyk GM, Yuryeva GB. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017;11(4): 859-64.
4. Ezerskiy ML., Tentsova AI., Perkova NN. [Physical stability of suspensions of some sulfonamides]. *Khimfarmats. zhurn.* 1981;3: 75-81. Russian.
5. Bondarenko AI. Theoretical justification and practical principles for the preparation of pharmaceutical solutions and suspensions: Doctoral thesis. Minsk; 1991. Russian.
6. Liang Y, Hilal N, Langston P, Starov V. Interaction forces between colloidal particles in liquid: Theory and experiment. *Adv. in Colloid and Interface Sci.* 2007;134-135(31): 151-66.
7. Rebinder PA. Surface phenomena in dispersed systems. *Colloidal chemistry. Selected works.* [Поверхностные явления в дисперсных системах. Коллоидная химия: Избранные труды] Moscow: Nauka; 1978. Russian.
8. Kosmulski M. Chemical properties of material surfaces. New York: Marcel Dekker; 2001.
9. Khodakov GS. [To the rheology of suspensions]. *Teoret osmov khim tekhnol.* 2004;38(4): 456-66. Russian.
10. Voyutsky SS. Colloidal chemistry course. [Курс коллоидной химии] Moscow: Chemistry; 1975. Russian.
11. Pertsev IM, Dmitrievsky DI, Rybachuk VD. Excipients in drug technology: impact on technological, consumer, economic characteristics and therapeutic efficacy. [Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність] Kharkiv: Zoloti storinky; 2010. Ukrainian.
12. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press; 2009.
13. Ezerskiy ML., Tentsova AI., Perkova NN. [Resuspension of suspensions of sulfanilamide preparations]. *Farmatsiya*. 1983;33(6): 28-32. Russian.

Відомості про авторів

Мельник Г. М. – канд. фармац. наук, докторант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків. E-mail: tl@nuph.edu.ua, ORCID 0000-0002-4333-2094.

Ярних Т. Г. – д. фармац. наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків. E-mail: tl@nuph.edu.ua, ORCID 0000-0001-8496-1578.

Юр'єва Г. Б. – канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків. E-mail: yurieva.anyuta@gmail.com, ORCID 0000-0001-9719-2122.

Information about the authors

Melnyk G. M. – PhD (Pharmacy), postdoctoral student of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv. E-mail: tl@nuph.edu.ua, ORCID 0000-0002-4333-2094.

Yarnykh T. G. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv. E-mail: tl@nuph.edu.ua, ORCID 0000-0001-8496-1578.

Yuryeva G. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv. E-mail: tl@nuph.edu.ua, ORCID 0000-0001-9719-2122.