



Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториях

И. М. Олійник¹, И. Ф. Беленичев², М. И. Федоровская*¹, А. П. Лисянская²

¹ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В настоящее время серьезной медико-социальной проблемой является лечение геморроя, комбинированного с трещинами прямой кишки; она связана с широким распространением и значительным влиянием на качество жизни человека. Особое внимание среди этиотропных фармакотерапевтических средств привлекают мягкие лекарственные формы, в частности суппозитории. Масло клюквы – достаточно перспективная субстанция для использования в мягких ректальных лекарственных формах, поскольку обладает регенерирующим, антиоксидантным и противовоспалительными эффектами наряду с практически отсутствием токсичности.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториях (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы с маслом клюквы.

Материалы и методы. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2 % от массы суппозиториях, содержание масла клюквы – 0,25 г в каждом суппозитории с учетом данных предварительных исследований. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Параметр оптимизации – высвобождение действующих веществ масла клюквы из суппозиториях как первый этап определения биологической доступности, которую изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан». Через 30 минут во всех диализатах устанавливали антиоксидантную активность на модели неферментативного иницирования свободно-радикального окисления.

Результаты. Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость масла клюквы из суппозиториях ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$). Влияние вида поверхностно-активных веществ чуть более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения биологически активных веществ масла клюквы из суппозиторных композиций: $B > A > A \times B$.

Выводы. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение масла клюквы из суппозиториях ректальных обеспечивает композиция твердого жира кондитерского и эмульгатора № 1.

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення олії журавлини з ректальних супозиторіїв

І. М. Олійник, І. Ф. Беленічев, М. І. Федоровська, А. П. Лисянська

Важливою медико-соціальною проблемою є лікування геморою, комбінованого з тріщинами прямої кишки, що пов'язано з поширенням і чималим впливом на якість життя людини. Особливу увагу серед етіотропних фармакотерапевтичних засобів привертають м'які лікарські форми, зокрема супозиторії. Олія журавлини – доволі перспективна субстанція для використання в м'яких ректальних лікарських формах, оскільки має регенерувальні, антиоксидантні та протизапальні властивості, і при цьому не є токсичною.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин) на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми з олією журавлини болотної.

Матеріали та методи. Концентрація ПАВ в усіх дослідях – 2 % від маси супозиторіїв, вміст олії журавлини – 0,25 г у кожному супозиторії, враховуючи дані попередніх досліджень. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Параметр оптимізації – вивільнення діючих речовин олії журавлини з супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності, яку вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан». Через 30 хвилин в усіх діалізатах встановлювали антиоксидантну активність на моделі неферментативної ініціації вільно-радикального окислення.

Результати. Як впливає з наведених даних, чинник А (вид основи) та чинник В (вид ПАВ) статистично значущо впливають на вивільнення олії журавлини з супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). Вплив виду поверхнево-активних речовин трохи сильніший, ніж виду

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158987>

УДК: 615.454.21:615.032.35:[615.322:582.688.3-035.83]:615.015.14
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158987

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 31–35

Ключевые слова: клюква, растительные масла, суппозитории, основа-носитель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость, антиоксидантная активность.

*E-mail: maryana@fedorovska.com

Надійшла до редакції: 28.12.2018 // Після доопрацювання: 08.01.2019 // Прийнято до друку: 10.01.2019

основи-носія. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками. На підставі отриманих даних уклали ряд впливу чинників на інтенсивність вивільнення біологічно активних речовин олії журавлини з супозиторних композицій: $B > A > A \times B$.

Висновки. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення олії журавлини з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція твердого жиру кондитерського та емульгатора № 1.

Ключові слова: журавлина, рослинні олії, супозиторії, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення, антиоксидантна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 31–35

Study of excipients influence on the cranberry oil releasing from the rectal suppository

I. M. Oliinyk, I. F. Bielenichev, M. I. Fedorovska, A. P. Lysianska

Cranberry oil is a sufficiently perspective compound for using in the semisolid rectal dosage forms because it possesses regenerating, antioxidative, anti-inflammatory actions together with practical toxicity absence.

The aim of this work is the study of influence of the excipients, which are used in suppository manufacturing (delivery bases and surfactants) on the biopharmaceutical characteristics of the rectal dosage form with cranberry oil.

Materials and methods. Concentration of surfactants in all rests was 2 % from the suppository mass, cranberry oil contain was 0.25 g in each suppository taking into account data of the advance investigations. Study was carried out according to plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. Releasing of cranberry oil from the suppositories was chosen as a parameter of optimization for the first step of biopharmaceutical availability study. The study was carried out by equilibrium dialysis method by Kravchinsky at the temperature 37.0 ± 0.5 °C through the semipermeable film "Kuprofan". After 30 minutes the antioxidative activity was set on the model of non-fermentative initiation of the free radical oxygenation in all dialysates.

Results. According to the presented data factor A (sort of base) and factor B (sort of surfactant) make significant influence on cranberry oil releasing from the suppositories ($F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$). At the same time influence of the surfactants sort is slightly more significant than for the base. Also, interaction between these factors was statistically significant. On the base of obtained data, the range of influence of studied factors on the intensity of releasing of cranberry oil bioactive substances from suppository formulation was arranged: $B > A > A \times B$.

Conclusions. Variance analysis of results revealed that formulation with confectionary solid butter and emulsifier №1 provide optimal releasing of cranberry oil from the suppositories.

Key words: cranberry, plant oils, suppositories, delivery base, surfactants, releasing, antioxidants.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 31–35

Геморрой представляет собой важную медико-социальную проблему, связанную с широким распространением (34–41 %) и значительным влиянием на качество жизни человека. Учитывая деликатность вопроса, носители данной патологии предпочитают амбулаторное лечение и попадают в учреждения здравоохранения лишь в самых крайних случаях, когда наличие болезни уже мешало осуществлению социальных функций [1,2].

В связи с этим особую актуальность приобретает фармакотерапия геморроя с использованием соответствующих лекарственных средств. Современные проктологи имеют дело, как правило, с комбинацией геморроя и трещин прямой кишки, и особое внимание среди этиотропных фармакотерапевтических средств привлекают мягкие лекарственные формы, в частности, суппозитории. Это связано с их эффективностью, компактностью и возможностью использования собственно пациентом без привлечения специального медицинского персонала [3,4].

Среди активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) ректальных суппозиториев для терапии геморроя с сопутствующими заболеваниями аноректальной области особый интерес представляют фитосоединения, позволяющие сочетать несколько фармакологических эффектов, безвредные при длительном применении [5–7].

Масло клюквы – достаточно перспективное соединение для использования в мягких ректальных лекарственных формах, поскольку обладает регенерирующим, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами наряду с практически отсутствием токсичности [8–10].

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [11].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы с маслом клюквы.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы масла клюквы исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе [12]. Суппозитории готовили методом выли-

вания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2 % от массы суппозиториев, содержание масла клюквы – 0,25 г в каждом суппозитории, учитывая данные предварительных исследований. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [13].

Параметр оптимизации – высвобождение действующих веществ масла клюквы из суппозиториев как первый этап определения биологической доступности, которую изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °С через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730 [14]. Через 30 минут во всех диализатах устанавливали антиоксидантную активность на модели неферментативного инициирования свободно-радикального окисления [15].

Результаты

Матрица планирования эксперимента и результаты определения антиоксидантной активности концентрации празиквантела в диализатах, высвободившегося из

суппозиториев ректальных через 30 мин, представлены в *таблице 1*.

Обозначения изучаемых факторов:

А – суппозиторные основы: a_1 – твердый жир; a_2 – масло какао; a_3 – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60 %; парафин – 10 %; масло какао – 30 %); a_4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

В – поверхностно-активные вещества: v_1 – эмульгатор № 1; v_2 – моноглицериды дистиллированные; v_3 – твин-80; v_4 – без эмульгатора.

В *таблице 2* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость масла клюквы из суппозиториев ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$). Влияние вида поверхностно-активных веществ чуть более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения

Таблица 1. Матрица планирования и результаты определения антиоксидантной активности (%) диализатов суппозиториев с маслом клюквы (интервал 30 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	v_1	v_2	v_3	v_4	
a_1	1) 58,4 58,1 <u>58,1</u> 174,6	2) 60,8 56,0 <u>60,0</u> 176,8	3) 62,7 63,0 <u>63,0</u> 188,7	4) 46,8 47,0 <u>46,8</u> 140,6	680,7
a_2	5) 60,5 61,6 <u>61,6</u> 183,7	6) 49,5 49,7 <u>49,7</u> 148,9	7) 44,9 44,9 <u>46,0</u> 135,8	8) 15,7 15,1 <u>16,2</u> 47,0	515,4
a_3	9) 53,0 51,9 <u>52,2</u> 157,1	10) 13,2 11,6 <u>12,2</u> 37,0	11) 60,8 60,8 <u>61,4</u> 183,0	12) 23,2 27,6 <u>25,1</u> 75,9	453,0
a_4	13) 36,8 33,2 <u>34,6</u> 104,6	14) 33,8 36,2 <u>34,9</u> 104,9	15) 34,3 34,9 <u>34,9</u> 104,1	16) 15,7 16,0 <u>16,0</u> 47,7	361,3
Сумма	620,0	467,6	611,6	311,2	2010,4

Таблица 2. Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождаемости масла клюквы из суппозиторных основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	$F_{\text{эксп}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	4525,78	3	1508,59	1289,39	2,9
Фактор В	5293,56	3	1764,52	1508,14	2,9
АВ-взаимодействие	3992,9	9	443,66	379,2	2,23
Ошибка	37,33	32	1,17	–	–
Общая сумма	98051,82	47	–	–	–

биологически активных веществ масла клюквы из суппозиторных композиций: $B > A > A_x B$.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [13] позволила построить ряды предпочтительности:

По фактору А (вид основы-носителя)

a_1 твердый жир $>$ a_2 масло какао $>$ a_3 ЗЖО $>$ a_4 ПЭО основа

По фактору В (вид поверхностно-активных веществ)

v_1 эмульгатор № 1 $>$ v_3 твин 80 $>$ v_2 МГД $>$ v_4 без ПАВ

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных обеспечивает на основе твердый жир в композиции с эмульгатором № 1.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозитория.

2. Наибольшее влияние на высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных обеспечивает композиция твердого жира кондитерского и эмульгатора № 1.

Конфликт интересов: отсутствуют.

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

Сведения об авторах:

Олійник І. М., асистент каф. фармації, ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Беленичев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичинської рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федоровська М. І., канд. фарм. наук, доцент каф. організації, економіки фармації та технології лікарств, ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології лікарств, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Відомості про авторів:

Олійник І. М., асистент каф. фармації, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Беленичев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичинської рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федоровська М. І., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації і технології ліків, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Oliynik I. M., Teaching Assistant of the Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Belienichev I. F., Dr.hab., Professor, Head of the Department

of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fedorovska M. I., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economics in Pharmacy and Medicinal Preparations Technology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Lysianska A. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Мадаминов А. М. К вопросу консервативного лечения геморроя / А. М. Мадаминов, У. О. Сыдыков, А. Ю. Айсаяев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т. 16. – №11. – С. 50–52.
- [2] Шельгин Ю.А. Справочник колопроктолога / Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный. – М.: Литтерра, 2012. – С. 64–89.
- [3] Грошилин В.С. Эффективность топической терапии в комплексном лечении геморроя при его сочетании с анальными трещинами / В.С. Грошилин, В.К. Швецов, Л.А. Мирзоев // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – №7. – С. 55–58.
- [4] Онишків О.І. Огляд ринку лікарських засобів для лікування геморрою / О.І. Онишків // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №2. – С. 66–69.
- [5] Таха Аль-Банк Е.З. Разработка состава и технологии суппозитория с экстрактом календулы и метилурацилом для лечения геморроя / Е.З. Таха Аль-Банк // Хабаршысы. Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2017. – №3(80). – С. 33–35.
- [6] Исследования по созданию нового лекарственного средства – суппозитория с биомассой Spirulina / С.В. Первушкин, В.А. Куркин, М.О. Тархова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16. – №5-2. – С. 1008–1012.
- [7] Чахирова А.А. Разработка технологии и анализ суппозитория для лечения геморроя / А.А. Чахирова, А.Б. Саморядова, В.А. Чахирова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – №1. – С. 114–118.
- [8] Горбатюк Н.О. Изучение активности суммы тритерпеновых кислот из плодов облепихи и клюквы на модели хронического воспаления / Н.О. Горбатюк, М.В. Черников, А.Ю. Терехов // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22. – №2. – С. 85–87.
- [9] Ермакова В.Ю. Изучение химического состава, антимикробной и антиоксидантной активности клюквы болотной (*Oxycoccus palustris*) – перспективного сырья для создания стоматологических препаратов / В.Ю. Ермакова, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова, С.В. Кондрашев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 248–250.
- [10] Разработка купажей растительных масел со сбалансированным жирнокислотным составом / Д.С. Владыкина, С.А. Ламоткин, К.П. Колногоров и др. // Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2015. – №4(177). – С. 240–245.
- [11] Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозитория, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11(182). – Вып. 26. – С. 255–257.
- [12] Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозитория / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №18(189). – Вып. 27. – С. 234–237.
- [13] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [14] Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с празиквантелом / Д.М. Романина, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №3(22). – С. 23–27.
- [15] Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у досліджах *in vitro*: методичні рекомендації / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Беленичев та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

References

- [1] Madaminov, A. M., Sydykov, U. O., & Aisaev, A. Yu. (2016). K voprosu konservativnogo lecheniya gemorroya [To the issue of conservative treatment of hemorrhoids]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*, 16(11), 50–52. [in Russian].
- [2] Shelygin, Yu. A., & Blahodarnyi, L. A. (2012). *Spravochnik koloproktologa [Directory of coloproctology]*. Moscow: Littera [in Russian].
- [3] Groshilin, V. S., Shvetsov, V. K., & Mirzoev, L. A. (2017). E'ffektivnost' topicheskoy terapii v kompleksnom lechenii gemorroya pri ego sochetanii s anal'nymi treshchinami [The effectiveness of topical therapy in the complex treatment of hemorrhoids combined with anal fissures]. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 7, 55–58. [in Russian].
- [4] Onyshkiv, O. I. (2014). Ohliad rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannia hemorroiu [Review of market of medications for hemorrhoid treatments]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 66–69. [in Ukrainian].
- [5] Takha Al-Bank, E. Z. (2017). Razrabotka sostava i tekhnologii suppozitoriev s e'kstraktom kalenduly i metiluracilom dlya lecheniya gemorroya [Development of the composition and technology of suppositories with calendula extract and methyluracil for the treatment of hemorrhoids]. *Khabarshysy. Vestnik Yuzhno-Kazahstanskoy gosudarstvennoy farmaceuticheskoy akademii*, 3(80), 33–35. [in Russian].
- [6] Pervushkin, S. V., Kurkin, V. A., Tarkhova, M. O., Sokhina, A. A., Zhe-lonkin, N. N., Sazonova, I. I., et al. (2014). Issledovaniya po sozdaniyu novogo lekarstvennogo sredstva – suppozitoriev s biomassoj Spirulina [Researches on creation of the new medicine – suppositories with Spirulina platensis biomass]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiyskoy akademii nauk. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*, 16(5-2), 1008–1012. [in Russian].
- [7] Chahirova, A. A., Samoryadova, A. B., & Chahirova, V. A. (2017). Razrabotka tekhnologii i analiz suppozitoriev dlya lecheniya gemorroya [Development of technology and analysis of suppositories for treatment of hemorrhoids]. *Zhurnal nauchnykh statej. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(1), 114–118. [in Russian].
- [8] Gorbatyuk, N. O., Tchernikov, M. V., & Terekhov, A. Yu. (2015). Izuchenie aktivnosti summy triterpenovykh kislot iz plodov oblepikhi i klyukvy na modeli khronicheskogo vospaleniya [The study of activity of the sum of triterpene acids from fruits of sea buckthorn and cranberry on the model of chronic inflammation]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 22(2), 85–87. [in Russian].
- [9] Ermakova, V. Yu., Reshetnyak, V. Yu., Nesterova, O. V., & Kondrashev, S. V. (2008). Izuchenie khimicheskogo sostava, antiimikrobnoy i antioksidantnoy aktivnosti klyukvy bolotnoj (Oxycoccus palustris) – perspektivnogo syr'ya dlya sozdaniya stomatologicheskikh preparatov [Study of the chemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of marsh cranberries (Oxycoccus palustris) – promising raw materials for the creation of dental products]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmaceuticheskoy produkcii*, 63, 248–250. [in Russian].
- [10] Vladykina, D. S., Lamotkin, S. A., Kolnogorov, K. P., Il'yina, H. N., & Basharova, A. O. (2015). Razrabotka kupazhej rastitel'nykh masel so sbalansirovannym zhimokislottym sostavom [Elaboration of vegetable oils' mixtures with a balanced fatty acid composition]. *Trudy BGTU. Khimiya, tekhnologiya organicheskikh veshchestv i biotekhnologiya*, 4, 240–245. [in Russian].
- [11] Simonyan, E. V., Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Ushakova, V. A., Nozhkina, N. N., Klimantova, M. S., & Yumaguzhina, A. T. (2014). Obosnovanie sostava i biofarmaceuticheskie issledovaniya suppozitoriev, sodержashchikh kislotu glutaminovuyu i e'kstrakt propolisa [Substantiation of composition and biopharmaceutical studies of suppositories, which contain acid glutamic and extract of propolis]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 11(182), 26, 255–257. [in Russian].
- [12] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Puhalskaya, I. A. (2014). Vliyanie vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdaemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmatsiya*, 27, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [13] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. V. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of the experiment in conducting scientific research in pharmacy]*. Ternopil. [in Ukrainian].
- [14] Romanina, D. M., Gladishev, V. V., Lisyanska, G. P., & Kechin, I. L. (2016). Izuchenie vliyaniya vida nositelya i poverkhnostno-aktivnykh veshchestv na biofarmaceuticheskie svoystva suppozitoriev s prazikvantelom [The study of base and surface-active substances influence on biopharmaceutical characteristics of suppository with praziquantel]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(22), 23–27. [in Russian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77928
- [15] Hubskey, Yu. I., Dunaiev, V. V., Bielenichev, I. F., et al. (2002). *Metody otsinky antyoksydantnykh vlastyvoitei fiziologichno aktivnykh spolkov pry initsiuvanni vilno-radykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro [Evaluation methods of physiologically active compounds antioxidant properties by initiation of free radical processes at 'in vitro' experiments]*. Kyiv. [in Ukrainian].