



Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента

А. С. Кухтенко^{A-D}, Е. В. Гладух^{*E,F}

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цель работы – обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток Кардиостен с сухим экстрактом из смеси лекарственного растительного сырья кардиологического действия с применением метода математического планирования эксперимента.

Материалы и методы. Используя метод математического планирования эксперимента (МПЭ), исследовали влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранул с сухим экстрактом Кардиостен и полученных из этих гранул таблеток. В качестве вспомогательных веществ использовали наполнители, сорбенты (регуляторы влаги), структурообразующие вещества (разрыхлители), связывающие вещества и кальция стеарат в качестве опудривающего агента (антифрикционное вещество). Все группы вспомогательных веществ (кроме кальция стеарата) разделены на уровни факторов, которые исследовали методом четырехфакторного эксперимента на основе греко-латинского квадрата. В качестве откликов выступали следующие показатели гранулята и таблеток на основе сухого экстракта Кардиостен: насыпная плотность, г/см³; текучесть массы для таблетирования, с/100 г; потеря в массе при увлажнении и грануляции, %; распадаемость таблеток, мин; истираемость таблеток, %; устойчивость к раздавливанию, Н.

Результаты. Определена зависимость всех откликов от приведенных факторов по технологическим параметрам таблеточной массы и готовых таблеток. В качестве дальнейших объектов исследования на основании анализа наиболее эффективных уровней факторов, оказывавших максимальный эффект по откликам, выбраны вещества: Prosolv HD 90 (наполнитель), неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), связывающее вещество – раствор ГПМЦ.

Выводы. Используя метод МПЭ, подобраны оптимальные вспомогательные вещества для производства таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен. На основании показателей таблеточной програнулированной массы (насыпная плотность, сыпучесть массы, потеря в массе) и таблеток (время распадаения, истираемость, стойкость к раздавливанию) определен качественный состав вспомогательных веществ для получения таблеток методом влажной грануляции: Prosolv HD 90 (наполнитель), неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), раствор ГПМЦ (связывающее вещество).

Розробка складу таблеток Кардіостен, використовуючи метод математичного планування експерименту

О. С. Кухтенко, Е. В. Гладух

Мета роботи – обґрунтування вибору допоміжних речовин під час розроблення таблеток Кардіостен із сухим екстрактом із суміші лікарської рослинної сировини кардіологічної дії з застосуванням методу математичного планування експерименту.

Матеріали та методи. Використовуючи метод математичного планування експерименту (МПЕ), дослідили вплив допоміжних речовин на технологічні властивості гранул із сухим екстрактом Кардіостен і таблеток, що отримали з цих гранул. Як допоміжні речовини використовували наповнювачі, сорбенти (регулятори вологи), структуроутворювальні речовини (розпушувачі), речовини, що зв'язують, і кальцію стеарат як обпудрювальний агент. Усі групи допоміжних речовин (крім кальцію стеарату) розділені на рівні факторів, які досліджували методом чотирифакторного експерименту на основі греко-латинського квадрата. Як відгуки використовували такі показники гранулята та таблеток на основі сухого екстракту Кардіостен: насипна щільність, г/см³; плинність маси для таблетування, с/100 г; втрата в масі при зволоженні та грануляції, %; розпаданість таблеток, хв; стираність таблеток, %; стійкість до роздавлювання, Н.

Результати. У процесі досліджень визначили залежність усіх відгуків від наведених факторів за технологічними параметрами таблеткової маси та готових таблеток. На основі аналізу найбільш ефективних рівнів факторів, які чинили максимальний ефект з відгуків, як об'єкти дослідження обрали такі речовини: Prosolv HD 90 (наповнювач), неосорб-100 (сорбент), поліплаздон XL10 (структуроутворювач), зв'язувальна речовина – розчин ГПМЦ.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170988>

УДК: 615.012/014.21:615.22:615.322
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170988

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171

Ключевые слова: таблетки, растительный экстракт, математическое планирование эксперимента, вспомогательные вещества.

*E-mail: glad_e@i.ua

Надійшла до редакції: 23.04.2019 // Після доопрацювання: 02.05.2019 // Прийнято до друку: 07.05.2019

Висновки. Використовуючи метод МПЕ, визначили оптимальні допоміжні речовини для виробництва таблеток із вмістом сухого екстракту Кардіостен. На підставі показників таблеток програнульованої маси (насіпна щільність, силючість маси, втрата в масі) та таблеток (час розпадання, стиранисть, стійкість до роздавлювання) визначили якісний склад допоміжних речовин для отримання таблеток методом вологої грануляції: Prosolv HD 90 (наповнювач), неосорб-100 (сорбент), поліплаздон XL10 (структуруючий), розчин ГПМЦ (зв'язувальна речовина).

Ключові слова: таблетки, рослинний екстракт, математичне планування експерименту, допоміжні речовини.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171

Development of the composition of the tablets “Cardiosten” using the method of mathematical planning of the experiment

O. S. Kukhtenko, Ye. V. Hladukh

The aim of the work is devoted to the substantiation of the choice of excipients while the development of Cardiosten tablets with a dry extract from a mixture of medicinal plant materials of cardiological action, taking into account the application of the mathematical planning of the experiment.

Materials and methods. Using the method of mathematical planning of the experiment (MPE), the influence of auxiliary substances on the technological properties of the granules with dry extract “Cardiosten” and tablets obtained from these granules was investigated. Fillers, sorbents (moisture regulators), structure-forming substances (disintegrating agents), binding substances and calcium stearate as a powdering agent (antifrication substance) were used as excipients. All groups of excipients (except calcium stearate) were divided into levels of factors, which were investigated by the four-factor experiment method based on a Greek-Latin square. The following indicators of granules and tablets based on dry extract “Cardiosen” were used as responses: bulk density g/cm³; mass flow for tableting, s/100g; mass loss during wetting and granulation, %; disintegration of tablets, min., abrasion of tablets, % and resistance of tablets to crushing, N.

Results. In the course of the conducted research, the dependence of all responses on the above factors was determined according to the technological parameters of the tablet mass and finished tablets. Based on the analysis of the most effective levels of factors that had the maximum effect on the responses, the following substances were selected as further objects: Prosolv HD 90 (vehicle), Neosorb –100 (sorbent), polyplasdon XL10 (structuring agent) and HPMC solution as a binder.

Conclusions. Using the MPE method, the most optimal excipients were selected for the production of tablets with a dry extract content of “Cardiosten”. Based on the indicators of pelletized mass (bulk density, bulk flow, weight loss) and tablets (disintegration time of tablets, abrasion of tablets, resistance of tablets to crushing), the qualitative composition of auxiliary substances for the production of tablets by the method of wet granulation – Prosolv HD 90 (filler) was determined, Neosorb – 100 (sorbent), polyplasdon XL10 (structuring agent), HPMC solution (binding agent).

Key words: tablets, plant extract, mathematical planning of the experiment, excipients.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 166–171

Несмотря на насыщенность фармацевтического рынка препаратами кардиологического действия, потребность в разработке новых высокоэффективных и доступных лекарственных средств достаточно велика. Это обусловлено высокой статистикой сердечно-сосудистых заболеваний вследствие социально-экономических и экологических условий жизни [1,2]. На кафедре промышленной фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков (Украина) разработана технология получения сложного сухого экстракта кардиологического действия Кардиостен, полученного совместной экстракцией плодов боярышника, травы пустырника и мелиссы, шишек хмеля.

При разработке состава и технологии лекарственных форм основное внимание уделяется установлению качественного и количественного соотношения лекарственных веществ, выбора вспомогательных веществ, стабильности препарата.

Согласно расчетам фармакологического действия сухого экстракта Кардиостен, в состав таблеток необходимо вводить 250 мг сухого экстракта [3]. Применение данной дозы позволит принимать рассчитанную суточную дозу в 2 приема – утром и вечером по 1 таблетке.

В фармацевтической технологии при производстве препаратов на основе экстрактов лекарственного рас-

тительного сырья рекомендуется использовать метод предварительной грануляции перед проведением процесса таблетирования. Метод прямого прессования неэффективен из-за технологических показателей сухих экстрактов – низкая сыпучесть, высокое влагопоглощение и т. д. [4].

Цель работы

Обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток Кардиостен с сухим экстрактом из смеси лекарственного растительного сырья кардиологического действия с применением метода математического планирования эксперимента.

Материалы и методы исследования

Используя метод математического планирования, исследовали влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранул с сухим экстрактом Кардиостен и полученных из этих гранул таблеток. В качестве вспомогательных веществ использовали следующие группы вспомогательных веществ (таблица 1): наполнители, сорбенты (регуляторы влаги), структурообразующие вещества (разрыхлители), связывающие вещества и

кальция стеарат в качестве опудривающего агента (анти-фрикционное вещество).

В работе использовали вспомогательные вещества под торговыми марками GaleniQ 720 (изомальт), Prosolv HD 90 (кремниевая микрокристаллическая целлюлоза, представляющая собой уникальную комбинацию микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния), неусилин US2 (алюмометасиликат магния в форме гранул), неусилин UFL 2 (алюмометасиликат

магния в форме порошка), Neosorb P100T (сорбитол) полиплаздон XL10 (кросповидон или поливинилпилиролидон) предоставленные компанией ООО «Витек Индастриал», г. Одесса, Украина.

Все группы вспомогательных веществ (кроме кальция стеарата) разделены на уровни факторов, которые исследовали методом четырехфакторного эксперимента на основе греко-латинского квадрата [5–7]. В качестве откликов выступали следующие показатели гранулята и

Таблица 1. Факторы и их уровни, которые изучали в процессе оптимизации технологии получения таблеток

Факторы	Уровни факторов	Процентное соотношение в составе таблетки
А – наполнитель	a ₁ – GaleniQ 720 a ₂ – Prosolv HD 90 a ₃ – МКЦ 102 a ₄ – лактозы моногидрат	29 %
В – сорбент (регулятор влаги)	b ₁ – неусилин US2 b ₂ – магния карбонат основной b ₃ – неосорб-100 b ₄ – неусилин UFL 2	7 %
С – разрыхлитель	c ₁ – натрия карбоксиметилкрахмал c ₂ – крахмал картофельный c ₃ – полиплаздон XL10 c ₄ – натрия КМЦ	10 %
Д – связывающее вещество	d ₁ – 3 % крахмальный клейстер d ₂ – 3 % раствор ГПМЦ d ₃ – 10 % раствор ПВП d ₄ – 3 % раствор МЦ	* ≈ 3 %

*: увлажнитель добавляли в состав смеси сухого экстракта со вспомогательными веществами в количестве, необходимом для формирования гранул.

Таблица 2. Фармако-технологические показатели качества полученного гранулята и таблеток

№ п/п	Факторы				Отклики											
	А	В	С	Д	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₂	0,71	0,73	10,21	10,31	1,25	1,17	8,57	8,61	0,65	0,68	108,65	110,21
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₃	0,31	0,33	29,15	29,04	8,54	8,59	31,58	30,85	1,15	1,12	60,25	58,95
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₄	0,84	0,81	6,84	6,81	0,65	0,61	6,9	6,95	0,25	0,27	132,14	131,14
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₁	0,79	0,75	6,23	6,15	0,54	0,52	15,24	15,34	2,15	2,18	128,45	127,51
5	a ₂	b ₁	c ₄	d ₄	0,75	0,76	8,15	8,23	0,95	0,98	7,78	7,54	0,85	0,87	121,02	123,54
6	a ₂	b ₂	c ₃	d ₁	0,83	0,84	7,85	7,89	0,58	0,62	5,11	5,02	0,29	0,25	132,21	138,56
7	a ₂	b ₃	c ₂	d ₃	0,62	0,60	12,25	12,29	1,75	1,71	9,95	9,54	0,81	0,74	98,54	95,21
8	a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	0,77	0,73	8,14	8,08	1,02	1,06	7,62	7,54	0,49	0,44	118,41	110,24
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₃	0,61	0,63	11,54	11,48	1,62	1,68	17,25	17,31	1,25	1,28	102,91	98,54
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₄	0,54	0,54	15,45	15,51	3,14	3,08	12,98	13,18	0,47	0,45	130,25	135,65
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₂	0,75	0,77	8,45	8,54	0,87	0,84	22,13	22,28	0,38	0,37	119,35	121,45
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₁	0,46	0,44	18,65	18,55	5,24	5,31	17,67	17,98	1,21	1,28	78,86	81,21
13	a ₄	b ₁	c ₂	d ₂	0,44	0,42	17,95	17,99	4,98	4,91	16,21	16,01	0,25	0,27	55,25	58,52
14	a ₄	b ₂	c ₁	d ₁	0,25	0,27	48,25	49,02	9,51	9,42	43,65	45,52	3,18	3,11	41,25	40,18
15	a ₄	b ₃	c ₄	d ₃	0,58	0,61	11,55	11,48	2,25	2,29	11,73	11,38	0,73	0,73	102,36	99,97
16	a ₄	b ₄	c ₃	d ₄	0,41	0,41	19,14	19,21	2,89	2,97	22,5	21,05	0,88	0,84	79,87	81,47

таблеток на основе сухого экстракта «Кардиостен»: y^1 и $y^{1'}$ – насыпная плотность, г/см³; y^2 и $y^{2'}$ – текучесть массы для таблетирования, с/100 г; y^3 и $y^{3'}$ – потеря в массе при увлажнении и грануляции, %; y^4 и $y^{4'}$ – распадаемость таблеток, мин; y^5 и $y^{5'}$ – истираемость таблеток, %; y^6 и $y^{6'}$ – устойчивость таблеток к раздавливанию, Н.

Влажную грануляцию смеси сухого экстракта Кардиостен со вспомогательными веществами проводили на универсальном грануляторе типа FGS фирмы «Erweka». Технологические показатели гранулятов устанавливали по методикам, приведенным в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) [8]. Сушку проводили в сушильном шкафу при температуре 45 ± 3 °С. Таблетки получали на таблеточном прессе РТМ-1. Использовали

пресс-инструмент № 12. Модельные образцы таблеток оценивали на соответствие требованиям статей ГФУ.

Антифрикционное вещество кальция стеарат добавляли на стадии опудривания таблеточной смеси и использовали в количестве не более чем 1 %.

Каждая серия исследований реализована в 2 повторениях, что позволило снизить ошибку эксперимента и установить взаимодействие между уровнями факторов. В случаях, когда экспериментальное значение критерия Фишера больше табличного, делали выводы о значимости изученного фактора [5].

Чтобы упростить обработку результатов исследований по использованию МПЭ использовали программиро-

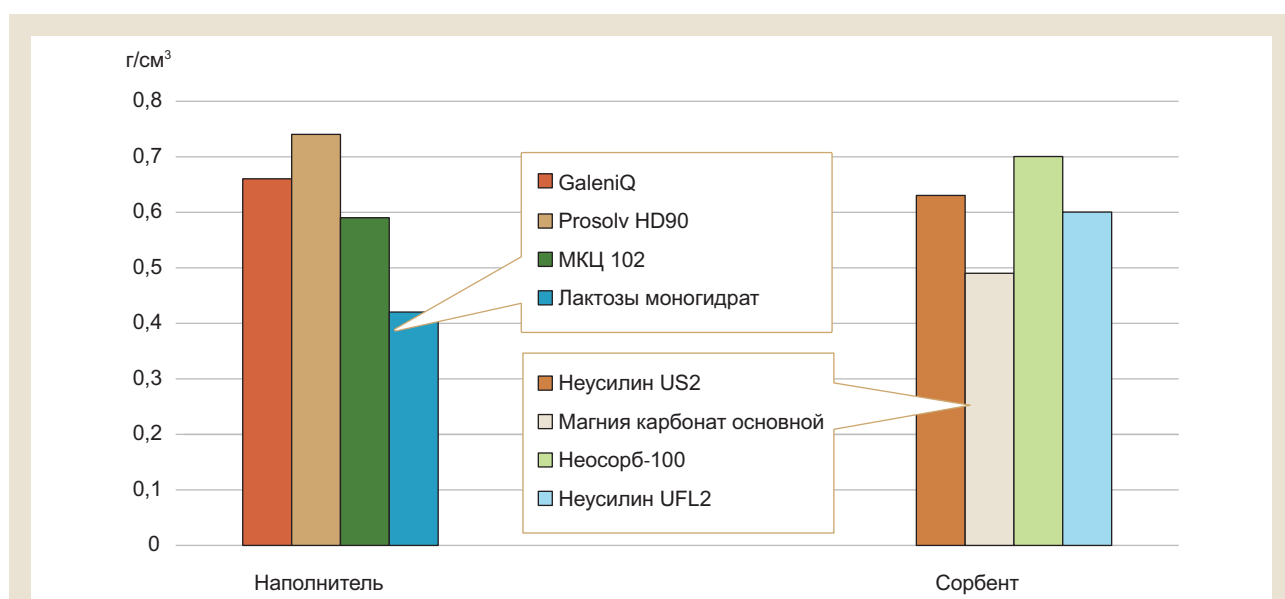


Рис. 1. Влияние наполнителя и сорбента на насыпную плотность массы для таблетирования с сухим экстрактом Кардиостен.

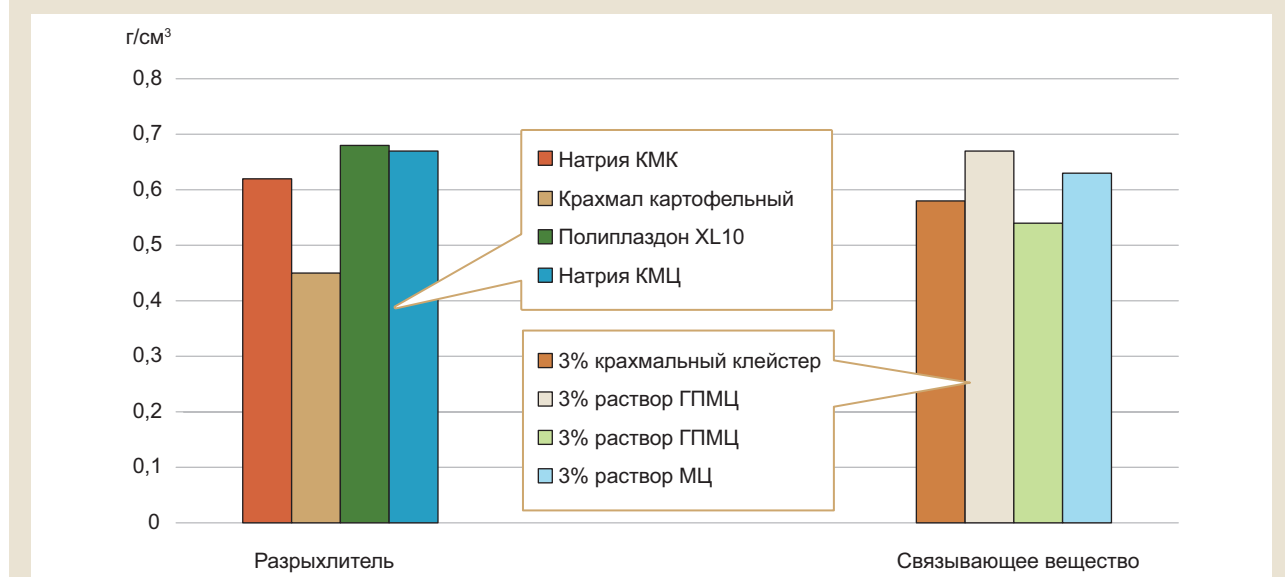


Рис. 2. Влияние структурообразователя и связывающего вещества на насыпную плотность массы для таблетирования с сухим экстрактом Кардиостен.

вание вычислительной процедуры в режиме Microsoft Excel. Результаты исследований фармако-технологических показателей качества полученного гранулята и таблеток приведены в *таблице 2*.

Результаты и их обсуждение

На *рис. 1, 2* приведена зависимость показателей таблеточной массы (гранулята) и таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен от использованных уровней факторов.

Ранжированный ряд преимуществ факторов для оптимальной насыпной плотности полученной таблеточной массы (y^1 и $y^{1'}$) имеет вид: $A > C > B > D > res$. Результаты дисперсионного анализа указывают, что все 4 фактора статистически значимы. Значение остатка «res» тоже статистически значимо и подтверждает, что между уровнями исследуемых факторов существует взаимодействие.

На *рис. 1, 2* приведено влияние каждого из факторов на насыпную плотность таблеточной массы. Согласно полученным данным, среди наполнителей (которые больше всего влияют на данный показатель) наибольшую насыпную плотность обеспечивает добавление в состав вещества Prosolv HD 90 (0,738 г/см³). В общем ряд преи-

муществ при использовании наполнителей выглядит так: Prosolv HD 90 (0,738 г/см³) > GaleniQ (0,659 г/см³) > МКЦ 102 (0,593 г/см³) > лактоза (0,424 г/см³).

Среди сорбентов наибольшую насыпную плотность обеспечивало вещество неосорб 100. Ряд преимуществ среди сорбентов выглядит таким образом: неосорб 100 (0,698 г/см³) > неусилин US2 (0,631 г/см³) > неусилин UFL 2 (0,595 г/см³) > магния карбонат основной (0,489 г/см³).

Согласно полученным данным, полиплаздон XL10 (0,673 г/см³) и натрия КМЦ (0,665 г/см³) показали почти одинаковые показатели при использовании. Следующими по влиянию были натрия КМЦ (0,623 г/см³) и крахмал картофельный (0,453 г/см³).

Наименьшее влияние на плотность имели вещества, использовавшиеся как связующие. Увлажнители, которые использованы в ходе исследований, имели следующие показатели: 3 % раствор ГПМЦ (0,665 г/см³) > 3 % раствор МЦ (0,633 г/см³) > 3 % крахмальный клейстер (0,579 г/см³) > 10 % раствор ПВП (0,537 г/см³).

В процессе исследований определили зависимость всех откликов от приведенных факторов по технологическим параметрам таблеточной массы и готовых таблеток (*табл. 3*).

В качестве дальнейших объектов исследования на основании анализа наиболее эффективных уровней

Таблица 3. Зависимость показателей таблеточной массы (гранулята) и таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен от использованных уровней факторов

Показатель	Уровень фактора	Приоритеты уровней факторов	Цифровой показатель	Ранжированный ряд преимуществ факторов
Сыпучесть массы для таблетирования, с/100 г	A	$a_2 > a_1 > a_3 > a_4$	9,11>13,09>13,52>24,32	B > A > C > D > res
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	9,78>11,98>13,02>25,27	
	C	$c_4 > c_3 > c_1 = c_2$	10,34>11,35>18,88=19,49	
	D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	11,21>12,42>16,10>20,32	
Потеря в массе, г	A	$a_2 > a_3 = a_1 > a_4$	1,08>2,72=2,73>4,90	B > C > A > D > res
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	1,37>2,19>2,44>5,44	
	C	$c_3 > c_4 > c_1 > c_2$	1,45>1,71>3,14>5,12	
	D	$d_4 > d_2 > d_3 > d_1$	1,91>2,01>3,55>3,96	
Время распада таблеток, мин	A	$a_2 > a_1 > a_3 > a_4$	7,51>15,51>17,60>23,51	A > res > B > C > D
	B	$b_1 = b_3 > b_4 > b_2$	12,41=12,61>15,62>23,49	
	C	$c_4 > c_3 > c_2 > c_1$	11,90>12,76>18,72>20,74	
	D	$d_4 > d_2 > d_3 > d_1$	12,36>13,62>17,45>20,69	
Истираемость таблеток, %	A	$a_2 > a_3 > a_1 > a_4$	0,59>0,84>1,06>1,25	D > res > B > A > C
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	0,54>0,76>1,18>1,25	
	C	$c_3 > c_2 > c_4 > c_1$	0,66>0,85>1,05>1,16	
	D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	0,44>0,61>0,97>1,71	
Стойкость таблеток к раздавливанию, Н	A	$a_2 > a_3 = a_1 > a_4$	117,22>108,53=107,16>69,86	A > C > D > B > res
	B	$b_3 > b_4 > b_1 > b_2$	112,52>100,75>97,33>92,16	
	C	$c_4 > c_3 > c_1 > c_2$	121,09>112,11>96,22>73,35	
	D	$d_4 > d_2 > d_1 > d_3$	116,89>100,26>96,03>89,59	

факторов, оказывавших максимальный эффект по откликам, выбраны вещества: Prosolv HD 90 (наполнитель), Неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), связывающее вещество – раствор ГПМЦ.

Выводы

Используя метод математического планирования эксперимента, подобраны оптимальные вспомогательные вещества для производства таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен. На основании показателей таблеточной програнулированной массы (насыпная плотность, сыпучесть массы, потеря в массе) и таблеток (время распада, истираемость, стойкость к раздавливанию) определен качественный состав вспомогательных веществ для получения таблеток методом влажной грануляции: Prosolv HD 90 (наполнитель), Неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), раствор ГПМЦ (связывающее вещество).

Конфликт интересов: відсутній.

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

Сведения об авторах:

Кухтенко А. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

ORCID ID: 0000-0003-4908-6717

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

ORCID ID: 0000-0002-5739-9257

Відомості про авторів:

Кухтенко О. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор із науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Гладух Є. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. промислової фарматії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Kukhtenko O. S., PhD, Associate Professor, Vice-Rector for scientific and pedagogical (educative) work, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hladukh Ye. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Кухтенко О. С., Гладух Е. В. Актуальність розробки препаратів кардіотонічної дії на основі рослинної сировини. *Фармакоэкономика в Україні: Стан та перспективи розвитку* : матеріали VII науково-практичної Інтернет-конференції (Харків, 20 листопада 2014 року). Харків : Національний фармацевтичний університет, 2014. С. 133–134.
- [2] Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні кардіо-

логічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. №2(24). С. 219–223. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103783

- [3] Дослідження кардіопротекторних властивостей густого екстракту «Кардіостен» / А. Л. Загайко, О. С. Кухтенко, Л. В. Галузінська, Є. В. Гладух. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №3(56). С. 30–33. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.183>
- [4] Промислова технологія лікарських засобів : підруч. для студ. вищ. учб. заклад. / Е. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. Вінниця : Нова книга, 2016. 631 с.
- [5] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 368 с.
- [6] Гуреева С. М. Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону. *Фармаком*. 2013. №2. С. 20–24.
- [7] Белей С. Я., Грошовий Т. А., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетелистого. *Фармацевтичний часопис*. 2018. №3. С. 37–44. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9358
- [8] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків, 2015. 1126 с.

References

- [1] Kukhtenko, O. S., & Hladukh, E. V. (2014). Aktualnist rozrobky preparativ kardiotonichnoi dii na osnovi roslynnoi syrovyny [Urgency of development of preparations of cardiotonic action on the basis of plant material]. *Farmakoeconomika v Ukraini: Stan ta perspektyvi rozvytku*. Proceedings of the VII Scientific and Practical Internet Conference, (P. 133–134). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [2] Kukhtenko, O. S., Simonyan, L. S. & Hladukh, Ye. V. (2017). Marketingovi doslidzhennia rynku likarskykh zasobiv, shcho zastosovuiutsia pry likuvanni kardiologichnykh zakhvoriuvan [Market research of medicinal products which are used in cardiological diseases treatment]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 2(24), 219–223. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103783
- [3] Zagayko, A. L., Kukhtenko, O. S., Galuzinska, L. V., & Hladukh, Ye. V. (2018). Doslidzhennia kardioprotekornykh vlastyvoeste hustoho ekstraktu «Kardiosten» [Experimental study of cardioprotective properties of viscous extract "Cardiosten"]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3(56), 30–33. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.183>
- [4] Hladukh, E. V., Ruban, O. A., Saiko, I. V., et al. (2016). *Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv [Industrial technology of medicines]*. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [5] Hroshovyj, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008). *Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii [Mathematical planning of the experiment in conducting scientific research in pharmacy]*. Ternopil : Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
- [6] Hureieva, S. M. (2013) Doslidzhennia farmako-tekhnolohichnykh i biofarmatsevtichnykh pokaznykiv yakosti tabletok amizonu [Investigation of pharmaco-technological and biopharmaceutical quality indices of amison tablets]. *Farmakom*, 2, 20–24. [in Ukrainian].
- [7] Beley, S. Ya., Hroshovyj, T. A., & Beley, N. M. (2018) Obgruntuvannya vyboru dopomizhnykh rehovyn dlia oderzhannia tabletok na osnovi ekstraktiv malvy lisovoi i podorozhnyka lantsetolystoho [Substantiation of selection of excipients for obtaining tablets based on malva sylvestris l. and plantago lanceolata L. dry extracts]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 37–44. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9358
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].