

Г.Д. Сліпченко¹, І.І. Басакіна²

Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²Луганський державний медичний університет

Ключові слова: розробка, рослинна сировина, допоміжні речовини, фактори, математичне планування.

Ключевые слова: разработка, растительное сырье, вспомогательные вещества, математическое планирование.

Key words: development, digister, auxiliary substances, mathematical planning.

Наведено результати досліджень впливу 25 допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранулятів та основні показники якості таблеток для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку, отриманих методом вологої грануляції.

Представлены результаты исследований влияния 25 вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства гранулятов и основные показатели качества таблеток для улучшения интеграционной деятельности головного мозга, полученных методом влажной грануляции.

The results of studying of influence of 25 auxiliary substances on pharmacotechnological properties of granulates and basic indexes of quality of pills for the improvement of integration activity of cerebrum, got the method of moist granulation are presented in this article.

Останніми роками спостерігається розширення діапазону наукових пошуків щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії в клінічну медицину.

Сучасні медицина та фармація розвиваються у напрямку створення безпечних натуральних препаратів, що за ефективністю не поступаються б синтетичним лікарським засобам. За статистикою Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), до 80% населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. На сьогодні частка продукції з рослинної сировини у загальному обсязі світового фармацевтичного ринку складає 40–50% [1–11].

Крім лікарських засобів для отримання терапевтичного ефекту часто використовують натуральні речовини з ноотропними властивостями. Природні ноотропи через кілька тижнів після початку прийому починають покращувати когнітивні функції (запам'ятовування, концентрацію уваги), збільшують здатність до навчання, стимулюють інтелектуальні функції. Ці ефекти виникають внаслідок поліпшення кровообігу мозку, стимулювання енергетичного обміну в клітинах мозку, оптимізації біоенергетичних процесів у нервових клітинах, поліпшення роботи та захисту нейронів.

Мета роботи

Вітчизняний фармацевтичний ринок має відносно незначний асортимент фітотерапевтичних лікарських засобів з ноотропною дією. Розширення асортименту препаратів з використанням лікарських рослин, що вирощуються в Україні, для лікування, зокрема для поліпшення інтеграційної діяльності мозку, є актуальним для вітчизняної фармацевтичної науки і практики. Тому здійснені дослідження спрямовано на створення твердої лікарської форми у вигляді таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

Матеріали і методи дослідження

На підставі попередніх досліджень фармако-технологічних і фізико-хімічних властивостей діючої речовини встановлено, що отримання таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської методом прямого пресування неможливе [12]. Тому досліджено склад таблеток, що готували методом вологої гранулювання всіх компонентів з використанням у якості гранулюючого агента води та водних розчинів зв'язуючих речовин – полівінілпіролідону та метилцелюлози. Перелік допоміжних речовин, використаних при розробці таблеток, умовно згруповано згідно з призначенням і наведено у *табл. 1*.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, що вивчали при розробці таблеток

Фактори	Рівні факторів
А – зв'язувальні речовини	a ₁ – розчин МЦ 1% a ₂ – вода a ₃ – водний розчин ПВП 5% a ₄ – водний розчин ПВП 16% a ₅ – водний розчин ПВП 10%
В – вид формоутворювача	b ₁ – ПВП b ₂ – Гранулак 200 b ₃ – Таблетоза 80 b ₄ – Гранулак 200+МКЦ b ₅ – Ludipress
С – розпушуючі речовини	c ₁ – натрію крохмаль гліколят c ₂ – натрій кроскармелоза c ₃ – крохмаль кукурудзяний c ₄ – крохмаль картопляний + натрій кроскармелоза c ₅ – Plasdon S 630
Д – змащувальні речовини	d ₁ – натрію лаурилсульфат d ₂ – магнію стеарат d ₃ – кислота стеаринова d ₄ – ПЕГ 4000 d ₅ – кальцію стеарат
Е – ковзні речовини	e ₁ – Vitocel e ₂ – арбоцель-300 e ₃ – тальк e ₄ – аеросил e ₅ – арбоцель-80

Матриця планування експерименту

№	A	B	C	D	E	у ₁	у ₁ '	у ₂	у ₂ '	у ₃	у ₃ '	у ₄	у ₄ '	у ₅	у ₅ '	у ₆	у ₆ '	у ₇	у ₇ '	у ₈	у ₈ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,44	0,42	3,4	3,6	69	66	4	5	4	5	0,46	0,48	4	5	5,02	4,98	0,33	0,37
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,45	0,45	3,8	4,0	68	71	4	4	4	4	0,54	0,56	8	8	5,34	5,65	0,76	0,77
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,40	0,43	2,0	2,3	65	67	5	5	5	4	0,64	0,63	5	4	4,77	4,65	0,87	0,88
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,41	0,43	3,8	3,6	66	68	4	4	5	5	0,45	0,50	5	5	5,56	5,30	0,78	0,76
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,47	0,45	2,9	3,3	78	75	4	5	4	4	0,44	0,43	4,5	8	5,40	5,55	0,67	0,63
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,48	0,47	4,8	5,2	57	58	4	4	5	5	0,95	0,84	5	6	6,78	6,74	0,75	0,74
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,45	0,48	4,6	4,9	56	54	5	5	5	5	0,87	0,93	4,5	5,5	6,93	6,95	0,56	0,54
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,59	0,57	4,7	5,0	61	64	5	5	5	5	0,91	0,99	6,5	6	6,99	6,89	0,85	0,81
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,61	0,64	4,7	4,5	55	57	5	4	5	5	0,55	0,60	6	6	5,40	5,47	0,64	0,67
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,54	0,53	2,1	2,5	45	49	4	5	4	5	1,50	1,45	4	5	5,76	5,64	0,77	0,76
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,64	0,61	5,00	5,4	44	42	5	5	5	5	1,15	1,20	3,50	4,5	5,00	5,40	0,87	0,83
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,42	0,40	5,5	6,0	37	38	5	5	5	5	1,23	1,25	4	3	6,29	6,40	0,85	0,84
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,57	0,55	4,6	5,4	42	46	5	4	4	5	0,95	1,00	3	3	5,89	5,99	0,65	0,62
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,52	0,55	6,4	6,2	34	33	5	5	5	5	0,89	0,85	3,5	3,5	6,14	6,08	0,89	0,91
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,55	0,50	6,7	6,6	75	74	5	5	5	5	0,52	0,49	8,5	8	6,20	6,34	0,81	0,86
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,50	0,50	4,0	3,0	76	78	5	5	5	5	0,46	0,44	7	8,5	4,32	4,45	0,77	0,75
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,52	0,57	3,4	3,4	77	79	5	5	5	5	0,56	0,61	9,5	7,5	4,45	4,67	0,79	0,83
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,53	0,50	3,7	3,2	74	72	5	5	5	5	0,53	0,48	7	8	4,05	4,20	0,85	0,84
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,50	0,55	2,0	3,0	75	77	5	5	5	5	0,35	0,33	8	9	3,50	3,42	0,92	0,91
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,59	0,60	3,5	3,3	69	69	4	5	5	4	0,69	0,69	8,5	8	3,50	3,30	0,85	0,89
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,47	0,52	2,0	2,5	87	85	5	5	5	5	0,42	0,46	14,5	13	4,98	4,96	0,45	0,42
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,49	0,54	2,7	2,3	86	89	5	5	5	5	0,35	0,36	13	12	4,44	4,32	0,73	0,78
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,56	0,57	2,0	2,2	89	90	4	4	4	4	0,34	0,29	14	15,5	4,76	4,84	0,66	0,67
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,54	0,53	3,0	3,5	95	97	4	4	4	4	0,44	0,50	14	13	4,66	4,54	0,79	0,8
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,48	0,46	2,0	2,5	100	98	4	4	4	4	0,23	0,30	15	14,5	4,48	4,40	0,33	0,34

Примітки: у₁ і у₁' – насипна густина г/мл, у₂ і у₂' – плинність г/с; у₃ і у₃' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; у₄ і у₄' – пресування, бали; у₅ і у₅' – зовнішній вигляд, бали; у₆ і у₆' – стираність таблеток, %; у₇ і у₇' – розпадання таблеток, хв.; у₈ і у₈' – однорідність маси, %; D і D' – функція бажаності.

При розробці складу таблеток, що містили 50 мг сухого екстракту шоломниці байкальської, використовували наступні допоміжні речовини в розрахунку на одну таблетку: речовини групи А – 0,02 г, В – 0,2274 г, С – 0,05 г, D – 0,001 г та Е – 0,0016 г. Отримували таблетки масою 0,3 г, діаметром 10 мм плоскоциліндричної форми, які досліджували за показниками якості.

З метою зменшення помилки застосовано метод математичного планування експерименту, зокрема латинський квадрат третього порядку, що при проведенні 25 дослідів дозволяє встановити вплив 25 допоміжних речовин на фоні добрих у статистичному значенні властивостей. Відгуками були насипна густина, плинність таблеткової маси, зовнішній вигляд таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, середня маса і однорідність маси, які оцінювали за загальноприйнятими методиками. Досліди реалізовано у 2 повтореннях [13–16]. Матриця планування експерименту та отримані результати наведено у таблиці 2.

Результати та їх обговорення

Отримані дані підлягали дисперсійному аналізу, після чого для значущих факторів проведено множинні порівняння результатів за допомогою критерію Дункана і відібрано кращі з них.

Результати статистичної обробки даних показали, що на показники насипної густини таблеткових мас впливають фактори в залежностях А>D>C>E>B. При цьому вплив фактора А відображається наступним ранжованим рядом: а₄=а₂=а₃>а₅>а₁. Допоміжні речовини з групи змащувальних речовин на насипну густина впливають так: d₅>d₁=d₂>d₃=d₄. Найвище значення ефективності впливу рівнів фактора С на показник насипної густини має Plasdon S 630, а найнижче – при використанні крохмалю картопляного + натрій кроскармелози. При додаванні ковзних речовин найвищі значення отримували при використанні кремнію діоксиду, а найнижчі спостерігали при введенні до таблеткової маси арбоцель-80. Вплив виду наповнювача на досліджуваний показник можна проранжувати так: таблетоза 80 = лактоза і МКЦ = Ludipress > ПВП > лактоза.

Під час досліджень встановлено, що на показник плинності таблеткових мас впливають фактори А>E>B>D, при незначущості фактору С. При цьому ранжований ряд переваг для зразків зв'язувальних речовин має такий вигляд: а₃>а₂>а₁=а₄>а₅. Серед групи ковзних допоміжних речовин залежність відображається наступним рядом: Vitocel > арбоцель-300 = аеросил = арбоцель-80 > тальк.

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення
фармакотехнологічних властивостей таблеток, отриманих методом вологої грануляції**

Джерело дисперсії	Кількість ступенів свободи	Сума квадратів	Середні квадрати	F _{експ.}	F _{0,05}	Гіпотеза H ₀
y₁ – насипна густина						
Фактор А	4	0,07	0,02	43,9316	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,02	0,00	10,4528	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,022	0,005477	12,9200	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,024	0,005947	14,0259	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,021	0,005212	12,2924	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,03	0,006547	15,4410		
Похибка	25	0,01	0,00			
Загальна сума	49	0,20				
y₂ – плинність						
Фактор А	4	65,2200	16,30	155,2790	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	2,9900	0,75	7,1267	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	1,5152	0,3788	3,6100	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2,0692	0,5173	4,9267	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	9,7932	2,4483	23,3171	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	4,69	1,1718	11,16		
Похибка	25	2,62	0,10			
Загальна сума	49	88,9002				
y₃ – стійкість таблеток до роздавлювання						
Фактор А	4	12170,68	3042,67	1170,2577	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	416,68	104,17	40,0654	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	729,08	182,27	70,10	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	296,08	74,02	28,4692	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	1002,88	250,72	96,4307	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	414,08	103,52	39,8153		
Похибка	25	65,00	2,60			
Загальна сума	49	15094,48				
y₄ – пресування						
Фактор А	4	2,52	0,63	5,2500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,72	0,18	1,5000	2,74	$\beta_j = 0$
Фактор С	4	0,92	0,23	1,9200	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор D	4	1,72	0,43	3,5833	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	1,52	0,38	3,1667	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,12	0,28	2,3333		
Похибка	25	3,00	0,12			
Загальна сума	49	11,52				
y₅ – зовнішній вигляд						
Фактор А	4	3,00	0,75	7,5000	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,60	0,40	4,0000	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,4	0,1	1,00	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор D	4	2	0,5	5	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,4	0,1	1	2,74	$\rho_r = 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,60	0,15	1,5		
Похибка	25	2,50	0,10			
Загальна сума	49	10,5				
y₆ – стираність таблеток						
Фактор А	4	3,03	0,76	664,1298	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,18	0,05	40,4982	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,415492	0,103873	91,12	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,245732	0,061433	53,8886	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,384352	0,096088	84,2877	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,54	0,135623	118,9675		
Похибка	25	0,03	0,001			
Загальна сума	49	4,829672				
y₇ – розпадання таблеток						
Фактор А	4	576,10	144,03	205,7500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	11,00	2,75	3,9286	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	34,55	8,6375	12,34	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2,15	0,5375	0,7679	2,74	$\delta_l = 0$

Продовження таблиці 3

Фактор Е	4	15,2	3,8	5,4286	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	5,00	1,25	1,7857		
Похибка	25	17,50	0,70			
Загальна сума	49	661,5				
y_8 – однорідність маси						
Фактор А	4	37,16	9,29	755,2079	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,85	0,46	37,5115	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	1,909028	0,477257	38,80	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	1,818828	0,454707	36,9680	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	2,809988	0,702497	57,1136	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,28	0,320577	26,0632		
Похибка	25	0,31	0,01			
Загальна сума	49	47,129448	9,29			
D – функція бажаності						
Фактор А	4	0,39	0,10	247,5302	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,20	0,05	123,5101	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,155548	0,038887	97,71	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,097468	0,024367	61,2236181	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор Е	4	0,042388	0,010597	26,6256281	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,37	0,092022	231,211055		
Похибка	25	0,01	0,0004			
Загальна сума	49	1,264138				

Серед наповнювачів найвищі результати плинності забезпечує використання лактози та суміші лактози з МКЦ і незначно поступаються ПВП, таблетоза-80 та Ludipress, що мали дуже схожі результати під час проведення експерименту. При використанні групи змащуючих речовин лідируючі позиції посідав ПЕГ-4000.

Порівняння середніх значень результатів показників стійкості таблеток до роздавлювання можна представити наступною залежністю: $A > E > C > B > D$. Ранжований ряд досліджуваного показника для групи зв'язувальних речовин має наступний вигляд $a_5 > a_4 > a_1 > a_2 > a_3$. Вивчені ковшні речовини, визначені за їх впливом на міцність отриманих таблеток, можна розмістити в такій послідовності: $e_1 > e_2 > e_5 = e_4 > e_3$. Отже, найкращі результати отримано для таблеток, що містили Vitocel, незадовільний результат спостерігали при додаванні тальку. Здійснені дослідження і підрахунки дозволили також визначити лідерів серед групи С (розпушуючих речовин). Найміцніші таблетки містять натрій кроскармелозу, найнижчі значення відзначено при додаванні натрію крохмаль глюколяту. Ранжований ряд для наповнювачів має наступний вигляд: Ludipress > ПВП = лактоза = таблетоза-80 = лактоза і МКЦ. Для фактора D найкращі результати забезпечує використання ПЕГ-4000 та кальцію стеарату.

На показник зовнішнього вигляду таблеток статистично значущо впливають фактори $A > D > B$ при незначущості факторів С та Е. Множинні порівняння фактора А дозволили встановити наступну залежність: $a_2 = a_3 = a_4 > a_1 = a_5$, для фактора D – $d_4 = d_5 > d_1 = d_2 = d_3$, для фактора В – $b_1 > b_2 = b_3 = b_4 = b_5$.

На показник зовнішнього вигляду таблеток статистично значущо впливають фактори $A > D > E$ при незначущості факторів В і С.

Згідно дисперсійного аналізу показників однорідності

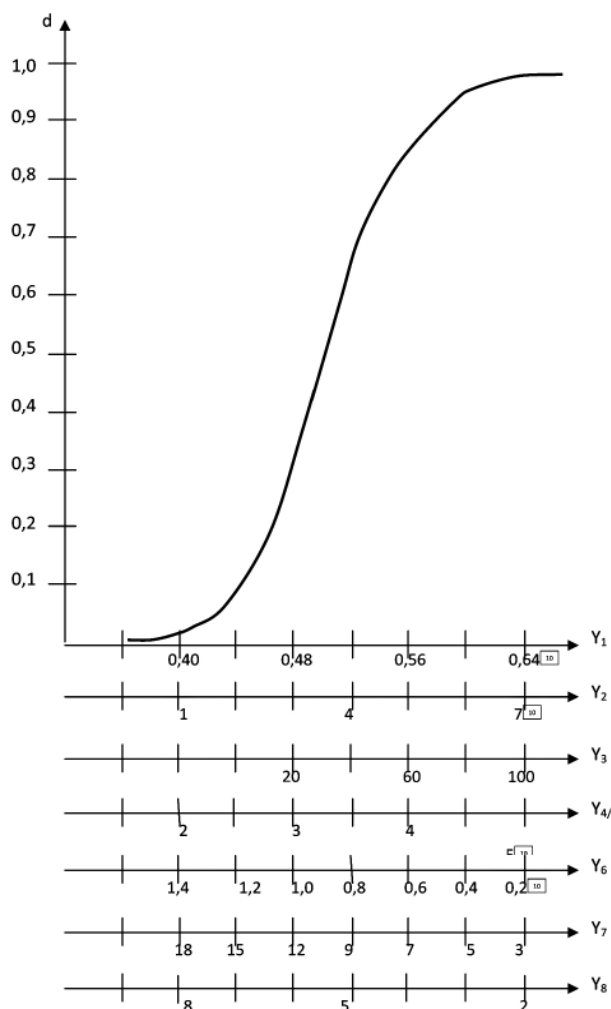


Рис. 1. Функція бажаності.

дозування отриманих таблеток, впливають усі 5 груп допоміжних речовин: $A > E > C > B > D$ з наступними ранжованими рядами переваг: $a_4 > a_5 > a_1 > a_3 > a_2$; $e_2 = e_3 > e_4 > e_1 = e_5$; $c_1 = c_3 > c_5 = c_2 > c_4$; $b_4 = b_5 > b_1 = b_3 > b_2$; $d_2 = d_3 > d_4 > d_1 = d_5$.

На стираність таблеток статистично значущо впливають всі 5 факторів, ранжований ряд яких має наступний вигляд: $A > C > E > D > B$. При цьому найкращі показники стираності при використанні зв'язувальних речовин отримували при додаванні 10% водного розчину полівінілпірролідону, незадовільні результати – при додаванні води та 5% водного розчину полівінілпірролідону. Лідруючі позиції серед розпушувачів займає натрій кроскармелоза, з групи ковзних речовин лідерами виявились аеросил та арбоцель. Визначено, що найкращі показники стираності таблеток спостерігають при використанні комбінації гранулаку 200 з МКЦ та натрію лаурилсульфату у якості змащувальної речовини.

Дисперсійний аналіз показників розпадання таблеток свідчить про статистичну значущість усіх факторів, крім D. Так, ранжований ряд зв'язувальних речовин має наступний вигляд: $a_2 = a_3 > a_1 > a_4 > a_5$. Серед розпушувачів речовин залежність має наступний вигляд: $c_1 = c_3 = c_4 = c_5 > c_2$. Аналітична оцінка групи фактору E за їх впливом на досліджуваний показник вказує на наступну залежність: $e_3 = e_4 = e_5 > e_2 > e_1$.

Враховуючи обставину, що при розгляді ряду переваг по кожному з відгуків у деяких випадках отримано суперечливі результати, для вибору оптимального

складу використано узагальнений показник – функцію бажаності (рис. 1). Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз.

Порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів показало, що за сукупністю всіх відгуків з використанням функції бажаності ряд переваг можна відобразити наступними залежностями: $a_4 > a_3 > a_2 > a_1 > a_5$; $b_4 > b_3 = b_2 > b_5 > b_1$; $c_2 = c_3 > c_1 > c_4 > c_5$; $d_5 > d_2 = d_3 > d_4 = d_1$; $e_3 > e_4 > e_1 = e_5 > e_2$. Отже, для подальших досліджень відібрано 16% водний розчин ПВП для використання у якості зв'язувальної речовини, суміш гранулаку 200 з МКЦ у якості наповнювачів, натрію кроскармелози та крохмалю кукурудзяного як розпушувальних речовин, кальцію стеарат як змащувальної речовини, тальк та аеросил у якості ковзних речовин.

Висновки

За допомогою математичного планування експерименту встановлено вплив 25 допоміжних речовин різних груп на основні фармако-технологічні властивості мас для таблетування та таблеток, що дозволило зменшити кількість експериментальних досліджень та отримати інформацію про взаємодію між факторами.

Визначено 7 допоміжних речовин для подальших досліджень з метою розробки оптимального складу таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

Список літератури

1. Адекенов С.М. Современное состояние и перспективы производства отечественных фитопрепаратов / Адекенов С.М. // Российские аптеки. – 2003. – №5. – С. 17–19.
2. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2008. – 2270 с.
3. Фітодовідник / [Бензель Л.В., Олійник П.В., Бабій В.Є., Бензель І.Л.] – Львів: Галицька Видавнича Спілка, 2004. – 292 с.
4. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології / Бурчинський С.Г. // Ліки. – 2004. – №5–6. – С. 28–32.
5. Mutagenicity of comfrey (*Symphytum officinale*) in rat liver / N. Mei, L. Guo, P. Fu, R. Heflich, T. Chen // British Journal of Cancer. – 2005. – V. 92. – P. 873–875.
6. Fritz W.R. Herbal Medicine / Fritz W. R., Fintelmann V. – Thieme Medical Publishers. – 2 edition. – 2000. – P. 40–46.
7. Janicki S. Dostepnosc farmaceutyczna I dostepnosc biologiczna lekow / Janicki S., Sznitowska M., Zielinski W. – Warszawa, 2001. – 242 s.
8. Wargovich M.J. Herbals, cancer prevention and health / Wargovich M.J., Woods C., Hollis D.M., Zander M.E. // J Nutr. – 2001. – Vol. 131 (suppl. 11). – P. 3034S–6S.
9. Donvas S.G. Liver disease in pregnancy / Donvas S.G., Meeks G.R., Phillips O.K. // Obstet. Gynec. Survey. – 1993. – V. 38, №9. – P. 531–536.
10. Romics I. A special terpene combination (rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomised controlled trial / Romics I., Siller G., Kohnen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E. // Urol Int. – 2011. – Vol. 86, №1. – P. 102–109.
11. Aldemir M. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study / Aldemir M., Uçgöl Y.E., Kayigil O. // Int Urol Nephrol. – 2010. – Vol. 42, №2. – P. 325–330.
12. Сліпченко Г.Д. Розробка нових фітохімічних препаратів на основі рослинної сировини / Г.Д. Сліпченко, М.О. Казарінов, В.І. Литвиненко, Р.О. Пашнева // Вісник фармації. – 2007. – №4. (52) – С. 20–22.
13. Васенда М.М. Розробка складу та технології таблеток магнію аспарагіату з вітаміном В₆ методом прямого пресування / М.М. Васенда // Запорозький медичний журнал – 2009. – Т. 11, №2. – С. 64–66.
14. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.] – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
15. Маркова О.В. Оптимізація технології виробництва таблеток / О.О. Маркова, Т.А. Грошовий, В.Й. Любін, В.О. Демченко // Фармацевтичний журнал. – 1992. – №5–6. – С. 59–62.
16. Дмитрієвський Д.І. Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмонологічного призначення комплексної дії методом вологої грануляції / Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна, Н.А. Гербіна // Вісник фармації. – 2010. – №4 (64) – С. 10–12

Відомості про авторів:

Сліпченко Г.Д., к. фарм. н., доцент каф. заводської технології ліків НФаУ.
Басакіна І.І., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «ЛДМУ».

Адреса для листування:

Сліпченко Галина Дмитрівна. 61168, м. Харків, вул Героїв Праці, буд. 10, кв. 86.
Тел.: (057) 268 81 28. E-mail: galinaslipchenko@ Rambler.ru

Надійшла в редакцію 15.02.2012 р.