

УДК 615.014:615.451.35

DOI: 10.32751/2663-0761-2018-03-16

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ**О.О. Хомич**, директор комунального підприємства «Бориспільська центральна аптека № 24»**А.О. Дроздова**, доктор фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика**Л.Л. Давтян**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика**В.В. Трохимчук**, доктор фармацевтичних наук, професор, декан медико-профілактичного та фармацевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Метою даного дослідження стало створення нового комбінованого лікарського засобу (ЛЗ), що містить дві активно-фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – глюкозаміну гідрохлорид і левокарнітин, в кількостях, що широко застосовуються при захворюваннях опорно-рухового апарату та для підвищення витривалості організму. Теоретично оцінено та експериментально підтверджено сумісність АФІ один з одним та з допоміжними речовинами (ДР). Результати досліджень опрацьованого ЛЗ підтверджено відсутністю взаємодії між АФІ та ДР. Встановлені показники фізико-хімічних властивостей опрацьованого лікарського сиропу, наведені основні показники якості стандартизованого сиропу.

Ключові слова: лікарський сироп, допоміжні речовини, реологічні показники, активно-фармацевтичні інгредієнти.

Вступ. Здоров'я населення як ключовий фактор економічного та соціального розвитку країни, сприяє підвищенню не тільки продуктивності праці, але й скорочує витрати, пов'язані з наданням медичної допомоги.

У Європейському регіоні ВООЗ з 2012 р. діють Основи європейської політики «Здоров'я-2020» [13], що спрямована на вирішення пріоритетних завдань, зокрема інвестування в здоров'я на всіх етапах життя та розширення прав і можливостей громадян.

Враховуючи незадовільні показники здоров'я нації в Україні, на часі є реформування охорони здоров'я, що спрямована у тому числі й на вирішення проблем реальних потреб людини забезпечувати доступні та якісні послуги у разі хвороби.

Згідно з офіційними даними, остеоартроз (ОА) займає провідне місце по поширеності серед ревматичних захворювань. За даними

різних авторів, поширеність ОА в популяції коливається від 5 до 18 %. За даними ВООЗ, більше 40 % осіб літнього віку страждають на ОА, близько 80% хворих мають різні обмеження рухливості, а кожен четвертий хворий не може здійснювати повсякденну діяльність [12]. За статистичним даним МОЗ України в країні нараховується 1125562 кількість хворих на ОА (3202,5 хворих на 100 тисяч населення). Питома вага захворювання на ОА серед усіх зареєстрованих захворювань складає 1,5 % [9].

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації медикаментозне лікування ОА вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних методів, індивідуалізованих з урахуванням потреб пацієнта. Немедикаментозне лікування ОА передбачає

фізичні вправи, зниження маси тіла за умови ожиріння або надлишкової ваги тощо. Медикаментозне лікування ОА включає у тому числі й повільнодіючі симптоматичні препарати (глюкозамін, хондроїтин), що спрямовані на запобігання подальших дегенеративних змін і покращення метаболічних процесів у суглобовому хрящі. Необхідно відмітити, що нормалізації метаболічних процесів також сприяє прийом левокарнітину (L-карнітину), який зареєстрований у формі капсул, таблеток та сиропу. Враховуючи фармакологічну дію левокарнітину (анаболічна, антигіпоксична, антиуреїчна) актуальною є розробка вітчизняного лікарського засобу (ЛЗ) у формі сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом. Науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології даної композиції дозволить розширити асортимент ЛЗ (код МКХ 10: M15-M19, M47) з високим рівнем біодоступності. Такий сироп можна буде виготовляти як в умовах аптек, так й в умовах промислового виробництва.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин, корекція смакових властивостей ЛЗ, дослідження їх фізико-хімічних показників залишаються невирішеними питаннями сьогодення, що визначає актуальність даної роботи.

Планування та проведення наукових досліджень із розробки нового ЛЗ у формі сиропу нами проведено згідно Настанови 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка», яка є обов'язковим розділом реєстраційного досяє (модуль 3: Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про ЛЗ, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини – Наказ МОЗ України від 31 грудня 2003 року № 637) [4].

Методологічною основою розробки ЛЗ стало інформація про дослідження з встановленням того, що лікарська форма (ЛФ), склад, виробничий процес, первинне пакування, мікробіологічні характеристики та спосіб застосування відповідають меті програми дослідження – призначенню ЛЗ [5].

Матеріали та методи дослідження.

Опис. Контролювали органолептичні властивості та зовнішній вигляд опрацьованого зразку (колір, запах, консистенцію, наявність розшарування, тощо). Розроблений ЛЗ контролювали на ознаки фізичної нестійкості (агрегація часток, коалесценція, коагуляція тощо).

Однорідність ЛЗ проводили відповідно до ДФУ [8]. Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявляли видимих частинок, сторонніх включень та ознак фізичної нестабільності, коалесценції або коагуляції частинок.

Смакові якості визначали за методикою А. І. Тенцової [1]. Дві групи дегустаторів по 20 чоловік, дотримуючись правил дегустації і санітарних норм, оцінювали смак ЛЗ з коригентом і без нього. Перша група дегустаторів за 5-бальною системою оцінювала смак згідно з емоційним відчуттям: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1. Друга група дегустаторів за 5-бальною системою проводила органолептичне оцінювання основного смаку тих саме зразків: солодкий – 5, не дуже солодкий – 4, слабосолодкий – 3, несолодкий – 2, солодко-кислий – 1. Застосування подвійного оцінювання коригуючих потенціалів маскуючих речовин забезпечує об'єктивність і надійність методу.

Дані оцінювань двох груп аналізували і розраховували числовий індекс смаку й основного смаку як середнє арифметичне значення всіх показників. Коригуючий потенціал коригентів смаку тим вищий, чим більший індекс смаку.

Методика оцінювальної смакової панелі І. А. Єгорової [1, 11]. Дотримуючись правил дегустації і санітарно-гігієнічних норм, оцінювали смак композицій згідно зі смаковою картою при кімнатній температурі.

Відтінки смаку “негіркий”, “некислий”, “несолоний” і “несолодкий” позначені індексом (1) та відповідають смаку води очищеної. Індексом (2) позначені “слабогіркий”, “слабокислий”, “слабосолоний” і “слабосолодкий” відтінки смаку,

які відповідають пороговій концентрації еталонних розчинів. Індексом (3) позначені “гіркий”, “кислий”, “солоний” і “солодкий” смаки, що відповідають смаку, до якого звикла людина в повсякденному житті. Такі смаки добре відчутні, яскраво виражені й не викликають негативних емоцій. Індексом (4) позначені дуже сильні смакові ефекти – “дуже гіркий”, “дуже кислий”, “дуже солоний”, “дуже солодкий”. Вони перевищують звичайні для людини поняття про смак – це пересолений, нудотно-солодкий, пекучий, огидний.

Визначення рН (концентрації іонів водню у водних розчинах) проводили потенціометрично за методикою ДФУ I [8]. У конічну колбу на 50 мл поміщали 5 мл лікарського сиропу і доводили до позначки водою очищеною. Ретельно перемішували до повного розчинення, фільтрували і визначали реакцію середовища.

Показник заломлення визначали рефрактометрично за методикою ДФУ I [8]. У розчинах показник заломлення залежить від концентрації речовини і природи розчинника. Метод застосовують для визначення концентрації речовини в розчині, а також для оцінки фізико-хімічних властивостей розчину.

Відносну густину визначали за допомогою пікнометра згідно з методикою ДФУ I [8].

В'язкість визначали за допомогою капілярного віскозиметра Освальда (діаметр капіляра $d=1,31$ мм, $T=298$ °К) згідно з методикою ДФУ I [8]. Час витікання досліджуваного сиропу визначали як середнє п'яти вимірів.

Однорідність вмісту. Визначення проводили згідно вимог статті ДФУ 1.1 (п. 2.9.6) “Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу”, використовуючи тест А.

Однорідність маси проводили відповідно до вимог ДФУ 1.1 (п. 2.9.5). Враховуючи особливості застосування лікарського сиропу, маса вмісту одного контейнеру має бути не більше 100 г.

Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. Визначення

проводили відповідно до вимог статті ДФУ 1.1 (п. 2.9.27).

Визначення герметичності контейнеру проводили відповідно до методики, викладеної у ДФУ 1 (с. 511).

Реологічні дослідження. Реологічні (структурно-механічні) властивості [1, 8, 11] зразків визначали за допомогою ротаційного вискозиметра «Rheolab QC» (фирмы «Anton Paar», Австрія) с коаксиальними циліндрами CC27/S-SN29766. Вивчення реологічних параметрів проводили при температурі $20\pm 0,5$ °С. Термостатування зразків виконували за допомогою термостата MLM U15с.

Наважку зразка приблизно $17,0 (\pm 0,5)$ г поміщали в ємність зовнішнього нерухомого циліндра, встановили необхідну температуру досліду. Час термостатування складав 20 хв.

Коефіцієнт динамічної течії визначали при швидкостях зсуву $3,49$ і $10,3$ с^{-1} , а також при швидкостях зсуву $27,2$ і $149,0$ с^{-1} , що відтворює швидкість технологічної обробки в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічної течії системи за формулами 1 та 2:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,49} - \eta_{10,3}}{\eta_{3,49}} \cdot 100\% \quad , (1)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,2} - \eta_{149,0}}{\eta_{27,2}} \cdot 100\% \quad , (2)$$

де: K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічної течії;

η – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву.

Для більш повного вивчення зразків були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1 [7, 15].

Значення МС визначали за формулою 3.

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2} \quad , (3)$$

де: τ_1 – предел міцності структури до розкладу;

τ_2 – предел міцності структури після розкладу.

Індекс розкладу (K_p) розраховували за формулою 4.

$$K_p = \frac{\tau_H - \tau_p}{\tau_H} \times 100, \quad (4)$$

де: τ_H – межа міцності (напруга зсуву) незруйнованого зразка, Па;

τ_p – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування, Па.

Індекс тиксотропного відновлення (K_B) розраховували за формулою 5.

$$K_B = \frac{\tau_2 - \tau_1}{\tau_2} \times 100, \quad (5)$$

де: τ_1 – межа міцності (напруга зсуву) після відновлення, Па;

τ_2 – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування зразка, Па.

Результати дослідження та їх обговорення. При виборі допоміжних речовин (ДР) і їх концентрацій нами враховані функції та характеристики кожної з них, якщо вони можуть вплинути на функціональні властивості ЛЗ (стабільність, біодоступність тощо) або на можливість його виробництва. Тому в процесі фармацевтичної розробки лікарського сиропу на основі глюкозаміну гідро хлориду та левокарнітину виникла необхідність перевірки сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з ДР, що входять до складу ЛЗ. Результати досліджень показав відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою та ДР як безпосередньо після отримання модельної суміші, так й протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С. У подальшому на основі математичного планування експерименту нами обрано склад ЛЗ [6].

Для проведення корекції смаку ЛЗ нами вивчено вплив допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Корируючий потенціал ДР у сиропі визначали за методикою А. І. Тенцової за п'ятибальною шкалою, органолептичне оцінювання корируючих складів проводили методом оцінювальної смакової карти та формул смаку за методикою І. А. Єгорової. За результатами досліджень нами обрано склад ЛЗ, що містить

ксиліт (30 %), фруктозу (40 %), агар (1 %), гліцерин (5 %), кислоту лимонну (1 %) та кислоту сорбінову (0,1 %) із формулою смаку К2О3 (слабо кислий, солодкий) [2, 3]. Крім того, обгрунтування вибору консерванту (сорбінова кислота, ніпагін/ніпазол, бензойна кислота, натрію бензоат) проводили методом *in vitro* – метод дифузії в агар у модифікації “колодязів” за методиками, викладеними у ДФУ І вид. Прорівень антимікробної активності експериментальних зразків судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки. Випробування антимікробної активності консерванту проводили відразу після виготовлення зразків сиропу і впродовж запланованого терміну зберігання – через 0, 3, 6, 12, 24 і 27 міс.

Порівняльний аналіз даних показав, що сорбінова кислота у відмінності від ніпагін/ніпазола, бензойної кислоти, натрію бензоата проявляє більш виражену антимікробну активність. Оскільки суттєвої відмінності в діаметрах зони затримки росту тест-штамів для сорбінової кислоти у концентраціях 0,1 і 0,15 % не виявлено, то доцільним є використання 0,1 % вмісту сорбінової кислоти, з метою забезпечення протимікробної стабільності сиропу при зберіганні протягом 2-х років [10].

Знання реологічних властивостей має важливе значення для проектування технологічних процесів при розробці лікарського засобу (ЛЗ) та його контролю якості.

Емульсії, суспензії, розчини полімерів та гелі – це приклади неньютонівських рідин, в'язкість яких не є фіксованою величиною, а залежить від ступеня зсуву, якому вони піддаються. На теперішній час найбільш розповсюдженою формою неньютонівської поведінки рідин є розрідження – в'язкість зменшується з збільшенням швидкості зсуву. Розрідження при зсуву може забезпечити бажані атрибути продукту – стабільність [5, 6]. Виходячи з теорії реології нами вивчена реологічна поведінка сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином (L-карнітин). Встановлення показників реологічних параметрів лікарського сиропу є важливим

фактором, що впливає на ефективність процесів виробництва та переробки цукрів – кипіння, кристалізація тощо [14].

Результати досліджень сиропу наведені на рис. 1 та 2 і дозволяє віднести сироп до

структурованих систем з низкою ступеню текучості. Дана залежність характерна для систем ньютонівським типом течії і характеризує сироп, що вивчається, як слабо структуровану дисперсну систему.

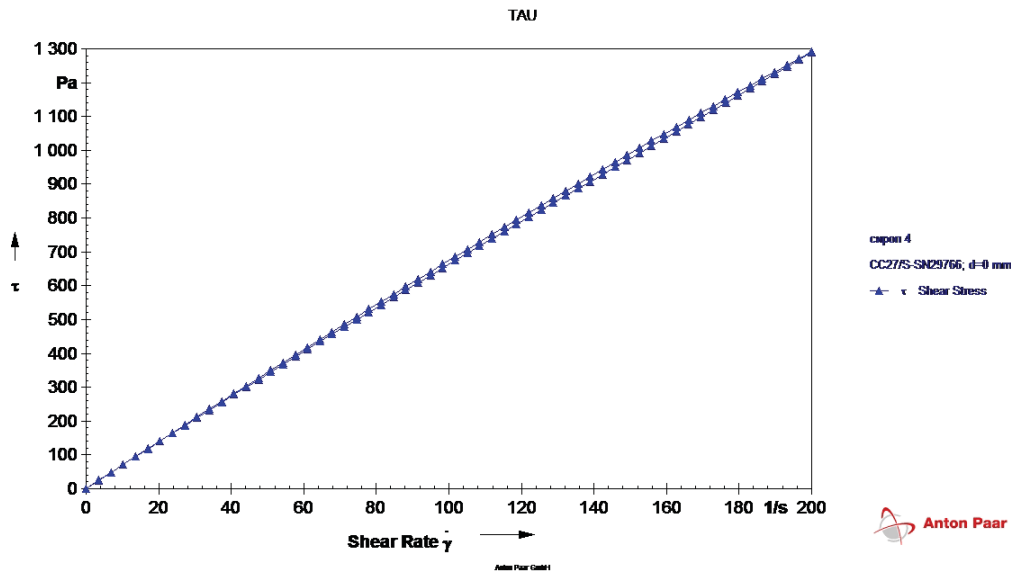


Рис. 1. Залежність напруги зсуву (τ , Па с) від швидкості зсуву (γ , с^{-1}) сиропу

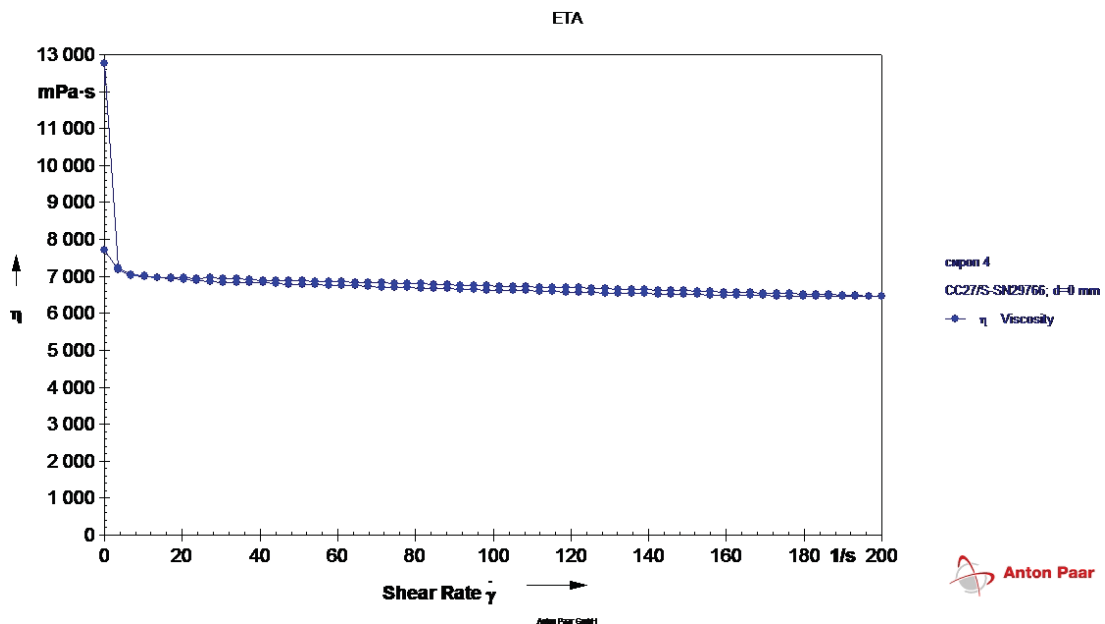


Рис. 2. Залежність в'язкості (η , Па) від швидкості зсуву (γ , с^{-1}) сиропу

Встановлено, що дана система (сироп) характеризується ньютонівським типом течії. Дане дозволяє стверджувати, що сироп володіє низькою текучістю.

При мінімальній початковій швидкості зсуву (γ 0,10 с^{-1}) структурна в'язкість складає 7,72 Па с. Поступове збільшення швидкості зсуву до 200 с^{-1} призводить до частковому розкладу системи,

знижуючи структурну в'язкість до 6,46 Па с. Даний процес відображає висхідна крива петлі гістерезиса і верхня крива залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву. Під час зменшення швидкості зсуву в протилежному напрямку (від 200 c^{-1} до $0,1 \text{ c}^{-1}$) спостерігається повне відновлення структури сиропу, причому в'язкість не тільки відновлюється, але й перевищує початкову на 64,5 %, ($12,7 \text{ Па с}$) що характеризує дану систему як реопексаційну. Реопексія - рідкісна

властивість деяких неньютонівських рідин, що полягає в тому, що зі збільшенням напруги зсуву в рідині протягом часу збільшується її в'язкість. Реопексаційні рідини густіють і навіть твердіють, коли їх перемішують. Протилежною реопексії властивістю є тиксотропія, при наявності якої рідина стає менш в'язкою, коли її починають перемішувати. Тиксотропією володіють набагато більша кількість речовин, чим реопексією.

Результати реологічних досліджень лікарського сиропу наведено в табл.1.

Таблиця 1

Реологічні показники модельного зразка сиропу

№ п/п	Показник	Значення
1	Площа гістерезиса A , Па/с	1710,19
2	Предел текучести τ_0 , Па	0,03
3	Структурна в'язкість при нескінченній швидкості зсуву, при $\tau_0 \eta_2$, Па с	6,58
4	Індекс розкладу K_p , %	62,4
5	Коефіцієнт тиксотропного відновлення K_v при K_{d1} , %	1,2
6	Коефіцієнт тиксотропного відновлення K_v при K_{d2} , %	1,5
7	Коефіцієнт динамічної течії K_{d1} , %	184,2
8	Коефіцієнт динамічної течії K_{d2} , %	422,0
9	Механічна стабільність МС при K_{d1}	1,012
10	Механічна стабільність МС при K_{d2}	1,015

Розраховане значення механічної стабільності (МС) сиропу близько до оптимального значення – 1,012 і 1,015 (табл. 1). Це вказує на те, що в його структурі представлені тільки коагуляційні зв'язки, що забезпечують повну зворотність деформацій після зняття напруги і збереження їх реологічних властивостей в процесі тривалого зберігання.

Таким чином, результати дослідження дозволяють віднести сироп, що вивчається до

систем з низьким ступенем текучості. Дана залежність характерна для систем ньютонівським типом течії та характеризує сироп як слабо структуровану дисперсну систему.

Результати вивчення фізико-хімічних показників лікарського сиропу наведено в табл. 2.

Стандартизовані показники якості сиропу наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Результати визначення основних фізико-хімічних показників лікарського сиропу
(n=5, P 95 %)

Сироп	pH	Показник заломлення, n_D^{20}	Відносна густина, g/cm^3	Відносна в'язкість, $\eta_{відн}$
1	5,23	1,4484	1,297	2,444
2	5,22	1,4485	1,296	2,446
3	5,24	1,4483	1,295	2,443
4	5,22	1,4486	1,295	2,445
5	5,23	1,4485	1,296	2,446

Таблиця 3

Основні показники якості стандартизованих сиропів

№ з/п	Найменування показників та одиниці виміру	Сироп
1	2	3
1	Опис	Прозора густа однорідна рідина
2	Колір	слабко жовтогового кольору
3	Смак	Кисло-солодкий
4	Запах	Без запаху
5	Маса вмісту контейнера, г	Не менше 100,0
6	pH	5 – 6
7	n_D^{20} Показник заломлення, n_D^{20}	1,4480 – 1,4490
8	Густина (ρ), g/cm^3	1,294 – 1,300
9	В'язкість відносна ($\eta_{відн.}$)	2,440 – 2,450
10	Однорідність маси, г	90 – 110
11	Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, %	85 – 115
	– левокарнітину	8,5 – 11,5
	– глюкозаміну гідрохлориду	5,1 – 6,9
12	Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, %	жодна індивідуальна маса доз не відхиляється від середньої маси більше як на 20 %.
13	Герметичність контейнеру	герметичний

Висновки

1. Обґрунтовано методологію створення лікарського сиропу, в основі якого лежить організована послідовність дій щодо створення адекватної лікарської форми. Дана методологія забезпечує відповідність опрацьованого

препарату певним вимогам з позицій оцінки їх конкурентоспроможності в сучасних умовах.

2. Органолептично та методами кількісного визначення АФІ встановлена відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між

собою та допоміжними речовинами у ЛЗ як безпосередньо після отримання модельної суміші, так й протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С;

3. Методом математичного планування експерименту встановлено оптимальний склад лікарського сиропу, що відповідає заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300.

4. Методами бальної системи та смакової панелі визначено оптимальні поєднання коригентів смаку лікарського сиропу та обґрунтовано введення до сиропу (на 100 г) фруктози 40 г, ксиліту 30 г, кислоти лимонної моногідрату 1 г, гліцерину 5 г, агару 1 г.

Література

1. Анурова М. Н. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. - №13. – С.

2.. Давтян Л. Л. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу/ Л.Л. Давтян, О.О. Хомич, В.В. Руденко, В.В.Шматенко, Т.Ф.Оліфірова // Військова медицина України.– 2017. –Т 17, № 1.–С. 68 – 71

3.. Давтян Л. Л. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л.Л. Давтян, О.О. Хомич, В.В. Руденко, В.В.Шматенко, Т.Ф.Оліфірова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО, 2017. –Вип. 28. – С. 438 – 446

4. Настанова 42-3.1:2004–Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка / О. Нагорна, О. Баула, І. Кудрявцева та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.

5. Хомич О. О. Методологічна основа розробки складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином / О. О. Хомич // II Міжнародна науково-практична конференція «Перспективи розвитку медицини та фармації 2018» м. Київ, м. Карлові Вари / 6 квітня 2018 р. – С. 324 – 329.

6. Давтян Л. Л. Теоретично-експериментальні основи створення сиропу /Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10–11 листоп. 2016 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С.102-104.

5. Методом дифузії в агар (in vitro) обґрунтовано вибір консерванту (сорбінова кислота) та його вміст (0,1 %), що забезпечує протимікробну стабільність сиропу протягом 2-х років зберігання.

6. Комплексними фізико-хімічними дослідженнями встановлено специфікаційні характеристики ЛЗ у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином.

7. Структурно-механічними дослідженнями встановлено, що сироп відноситься до систем з низьким ступенем текучості та характеризується як слабо структурована дисперсна система. Дана залежність характерна для систем ньютонівським типом течії.

7. Давтян Л. Л., Хомич О. О. Обґрунтування складу основи для сиропу. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 189 - 191

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

9. Статистична інформація Державної служби статистики України [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>

10. Хомич О. О. Вибір консерванту для лікарського сиропу / О. О Хомич, Л. Л. Давтян // «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ)», яка відбудеться 17-18 травня 2018 р

11. Шевченко В. А. Разработка состава лекарственного средства для орального применения на основе L- орнитина L-аспартата / В. А.Шевченко, В. С. Бондарь, С. Н. Ролик, А. И. Квитчатая // Вестник фармации. – 2014. – №2 (64). – С. 41 – 45

12. <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-017-1624-z>

13. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf.

14. Gladukh Ie.V., Grubnik I.M., Kukhtenko G.P., Stepanenko S.V. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research (2015) 7(4): 729-734

15. Karim Gabsi. Evaluation of rheological properties of date syrup / KarimGabsi,

MaherTriguiHYPERLINK “https://
www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988”aHYPERLINK “https://
www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988”, SuzelleBarrington,
AhmedHYPERLINK “https://
www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988” HYPERLINK “https://
www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988”NoureddineHYPERLINK
“https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988” HYPERLINK “https://
www.sciencedirect.com/science/article/pii/
S0260877413000988”Helal //Journal of Food
Engineering. – 2013. – Vol. 117, Issue 1. – P. 165-172.