

М. І. Веля¹, О. А. Рубан¹, І. В. Ковалевська¹, М. В. Халавка¹, О. В. Геруш²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Буковинський державний медичний університет, Україна

Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату

Мета роботи – обґрунтувати оптимальний склад основи м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим на підставі структурно-механічних, текстурних, адгезивних та мікроскопічних досліджень.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були зразки м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим з різними гелеутворювачами та препарат порівняння «Ірикар». У ході дослідження було використано комплекс структурно-механічних методів та мікроскопічний аналіз зразків.

Результати та їх обговорення. Структурно-механічними дослідженнями виявлено закономірності реологічних характеристик дослідних зразків, виготовлених із використанням різних гелеутворювачів. Визначено, що реограма зразка, що містив у своєму складі емульгатор – гелеутворювач Sepiplus-400, має плавний перехід з пружної області деформації у пружно-пластичну, що може свідчити про більш однорідний розподіл складових зразка. Також визначено, що цей зразок за текстурними властивостями відповідає препарату порівняння – крему «Ірикар». Структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано раціональний вміст гелеутворювача у складі емульгелю – 3 %. Результати реологічних досліджень було підтверджено даними мікроскопічних досліджень.

Висновки. Отримані дані є підґрунтям для подальшої фармацевтичної розробки лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої густим для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

Ключові слова: емульгель; маруна дівоча; екстракт густий; гелеутворювач; технологія; структурно-механічні властивості

М. І. Velya¹, О. А. Ruban¹, І. В. Kovalevska¹, М. В. Khalavka¹, О. В. Gerush²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Bukovinian State Medical University

The substantiation of the composition of a soft medicine for the therapy of inflammatory diseases of the musculoskeletal system

Aim. To substantiate the optimal composition of the base of the semisolid dosage form with the thick extract of feverfew (*Tanacetum parthe* based on structural-mechanical, textural, adhesive and microscopic studies.

Materials and methods. The study objects were samples of a semisolid dosage form with the thick extract of feverfew with various gelling agents and the reference drug "Irikar". In the course of the research, a complex of structural-mechanical methods and the microscopic analysis of the samples were used.

Results and discussion. The studies of structural-mechanical properties have determined the regularities in the rheological characteristics of the experimental samples made using different gelling agents. It has been found that the rheogram of the emulgel sample has a smooth transition from the elastic deformation region to the elastic-plastic one, which may indicate a more homogeneous distribution of the sample components. It has been also determined that the sample corresponds in the textural properties to the referent drug – "Irikar" cream. The structural-mechanical studies have substantiated the rational content of the gelling agent in the emulgel composition – 3 %. The results of rheological studies have been confirmed by the data of the microscopic studies.

Conclusions. The data obtained are the basis for further pharmaceutical development of a drug with the thick extract of *Tanacetum parthenium* for the treatment of diseases of the musculoskeletal system.

Key words: emulgel; feverfew (*Tanacetum parthenium*); dense extract; gelling agents; technology; structural and mechanical properties

Вступ. За даними літератури, захворюваність на ревматологічні патології в останні роки поступово зростає. Результати нещодавнього національного опитування (2015-2019 рр.) засвідчили, що поширеність діагностованого артриту серед дорослих віком 65 років і старше наближається до 50 %, із цим 44 % цих пацієнтів мають відповідне обмеження активності [1].

Тому забезпечення безпечної та ефективної фармакотерапії пацієнтів з ревматологічними захворюваннями опорно-рухового апарату є актуальним, складним завданням медицини та фармації. Мультидисциплінарна допомога за участю ревматологів, лікарів первинної медичної допомоги та фармацевтів може

оптимізувати ефективність і зменшити негативний вплив обраних протизапальних препаратів [2].

Розлади опорно-рухового апарату визначають як стани, які можуть бути результатом спадкових, вроджених і/або набутих патологічних процесів. Порушення можуть бути наслідком інфекційних, запальних або дегенеративних процесів; травматичних впливів або вад розвитку; неопластичних, судинних/токсичних/метаболічних захворювань [3].

Існують три категорії захворювань опорно-рухового апарату – захворювання спини, остеоартрит (ОА) та інші артропатії. Серед них виокремлюють найбільш поширені хронічні запальні захворювання – це ревматоїдний артрит (РА) та псоріатичний артрит (ПСА).

Обидва характеризуються болем і набряками суглобів та суттєво знижують якість життя. У результаті дослідження, виконаного для розробки рекомендацій Американського коледжу лікарів щодо лікування болю, було доведено, що НПЗЗ, дулоксетин, трамадол і опіоїди спричиняють лише незначне короткострокове припинення болю і не впливають на відновлення функцій суглобів – їхня активність спостерігається лише в короткостроковій перспективі. Нові рекомендації щодо лікування ПСА та РА було оновлено 2015 року як Європейською лігою проти ревматизму (EULAR), так і групою з дослідження та оцінювання псоріатичного артриту. Ці рекомендації ґрунтуються на доказах і загалом пропонують «поступовий» підхід до терапії, яку використовують послідовно, починаючи з простих етапів, таких, як нестероїдні протизапальні препарати для зняття болю або місцевої терапії псоріазу, після чого використовують препарати, що модифікують одиничний перебіг захворювання (Disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), потім комбінації стандартних DMARDs і, нарешті, біологічні препарати, якщо пацієнти не реагують на попереднє лікування [4, 5].

Отже, сучасним напрямом терапії захворювань опорно-рухового апарату є пошук ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів, які можуть впливати на всі аспекти їх етіопатогенезу.

Як активний фармацевтичний інгредієнт у складі нової м'якої лікарської форми було обрано екстракт маруни дівочої густий з потенційними протизапальними та анальгетичними властивостями. За результатами попереднього фармакологічного дослідження було з'ясовано, що в основі протизапальної дії екстракту маруни дівочої лежать виражені імуномодельовальні властивості. За застосування екстракту в дозі 50 мг/кг знижується рівень основних показників системного запалення: СРБ та фібриногену – у 2 та 1,8 раза ІЛ-1 β – у 1,8, ФНО- α – 2,2 раза, підвищується вміст ІЛ-10 у 1,8 раза, знижується рівень ЦІК – у 1,6 раза щодо тварин контрольної патології. За ефективністю екстракт маруни дівочої в дозі 50 мг/кг не поступається ПП диклофенаку натрію, що доводить його перспективність як ефективного протизапального засобу [10, 11]. Отже, за результатами фармакологічних досліджень екстракт маруни вводили до складу лікарського препарату в кількості 3 %. За даними літератури, препарати маруни дівочої використовують також для лікування захворювань

шкіри, зокрема псоріазу, який найчастіше супроводжує хвороби опорно-рухового апарату [12].

Мета роботи – обґрунтувати оптимальний склад основи м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим на підставі структурно-механічних, текстурних, адгезивних та мікроскопічних досліджень.

Матеріали та методи. Сучасна фармацевтична індустрія використовує лікарські засоби у вигляді гелів для місцевої терапії широкого кола захворювань. Попри велику кількість переваг, пов'язаних із кращим комплаєнсом пацієнтів, відсутністю взаємодії з їжею, уникненням ефекту першого проходження, вони мають важливий недолік – складність вивільнення та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Для уникнення цього бажано застосовувати гелеві або емульсійні гелеві основи. Тому для розробки оптимального складу м'якої лікарської форми з екстрактом маруни густим нами було використано основи, склад яких наведено в табл. Як гелеутворювачі до складу зразків було введено Seriplus-400, Aristoflex AVC, Sepimax ZEN, які є готовими до використання та стійкими до електролітів полімерами. Екстракт маруни дівочої до дослідних зразків вводили у кількості 1 %.

Як препарат порівняння було обрано рослинний лікарський засіб – крем «Трикар» (зразок № 5), що містить природну активну речовину з тропічної ліани *Cardiospermum halicacabum* (кардіоспермум) та має виражену схожу терапевтичну активність.

У ході дослідження було використано комплекс структурно-механічних методів та мікроскопічний аналіз зразків.

Текстурні показники визначали за допомогою методу прямої екструзії (імітація сили, необхідної для екструзії зразка споживачем) та методом зворотної екструзії, який характеризує в'язкість продукту. Дослідження виконували за допомогою аналізатора текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Випробування на зворотну екструзію здійснювали з використанням устаткування А/ВЕ. Приблизно 50 мл гелю поміщали в стандартний контейнер для зразка місткістю 100 мл, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Диск (діаметр 40 мм), який на початку випробування встановлювали над поверхнею зразка, стискали гелю, у результаті чого відбувалося видавлювання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Обрані параметри дослідження: швидкість

Таблиця

Склад експериментальних зразків

Допоміжні речовини, г	Тип маzewої основи			
	Емульгелева (I)	Гелева (II)	Гелева (III)	Гелева (IV)
Екстракт маруни дівочої густий	3,0	3,0	3,0	3,0
Олія соняшникова	30,0			
Seriplus-400	4,0	4,0		
Aristoflex AVC			2,0	
Sepimax ZEN				2,0
Спирт фенілетиловий	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення) – 10 мм. Проводили три повторних аналізи за кімнатної температури для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання.

Параметри гелю, а саме: міцність (максимальна сила стиснення), консистенцію (когезійна та адгезійна здатність) – визначали з одержаного графіка сила / час. Під час руху поршня з диском вниз створюється позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації гелю, демонструє міцність гелевої форми, а площа графіка вище нуля – когезію гелю. Що вище значення, то щільніша (більш в'язка) консистенція зразка. Після того як диск повертається в початкове положення, його рух угору створює негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка під час відриву від диска (мінімальну силу втягування гелю). Що вище значення, то більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска, а отже, то краща адгезійна здатність гелю.

Випробування на намазуваність виконували з використанням устаткування HDP/SR. Зразок гелю поміщали в приймач, який має форму конуса, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Зонд, який також має форму конуса, на початку випробування встановлювали над поверхнею гелю. Обрані параметри дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення зонда в гель) – 10 мм. Проводили три повторних аналізи за кімнатної температури для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання. Під час тесту (руху зонда вниз) гель має витікати назовні між поверхнями конуса приймача та зонда під кутом 45°. Легкість цього процесу свідчить про ступінь розтікання гелю, тобто характеризує його намазуваність (площа вище нуля). Пік на позитивній частині графіка демонструє здатність гелю до витікання (міцність). Що вище значення, то рідкіша консистенція зразка, що також негативно позначиться на намазуваності гелю. Вилучення конусного зонда зі зразка (рух угору) дає інформацію про адгезійну здатність гелю. Легкість відокремлення зразка від поверхні зонда передає максимальний пік на негативній частині графіка (значення сили адгезії).

Реологічні властивості визначали за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar (Австрія), який відповідає вимогам стандарту ISO 3219. У ході дослідження використовували системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Температура навколишнього середовища складала 20 °С. Результати визначення обробляли за допомогою програмного забезпечення.

Розмір крапель та однорідність їх розподілу визначали за допомогою мікроскопічного аналізу з використанням лабораторного мікроскопа Konus Academi (Італія). Отримані результати обробляли за допомогою програмного забезпечення DeltaOptical DLTCamViewer 3.7.

Результати та їх обговорення. Дослідження виконували в контейнері для екструзії стандартного розміру (діаметром 50 мм), заповненому приблизно на 75 %, відразу після вилучення зі зберігання за температури 20 °С. Екструзійний диск розташовували

по центру над контейнером. Результати досліджень наведено на рис. 1.

Як видно з наведених даних (рис. 1), найбільше за показниками міцності препарату порівняння відповідають зразки № 1, № 2 (міцність 514, 411 та 340 відповідно). Час відновлення структури – у межах 1,5 с. Зразки № 3 та № 4 мають значно менші показники міцності, а час відновлення був менше 1 с, що свідчить про їхню неміцну структуру. Також індекс в'язкості у цих зразках був нижчий, ніж у зразках № 1, № 2 та препараті порівняння і наближався до 1, що свідчить про можливі значні зміни показників в'язкості за коливань температури. Отже, для подальших досліджень було обрано зразок № 1.

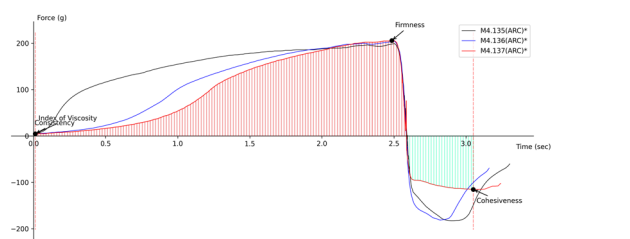
Наступним етапом були реологічні дослідження (рис. 2-3), що їх виконували за допомогою в'язкозиметра «Anton Paar» з коаксіальними циліндрами.

Як видно з рис. 2 та 3, зразки є неньютонівськими рідинами і мають пружно-пластичний тип текучості, що характеризує їх як структуровані дисперсні системи. Реограма зразка препарату порівняння має виражений перехід з пружної області деформації в пружно-пластичну. На діаграмі цей перехід відображається появою «площі текучості», впродовж якої деформація в зразку зростає практично без збільшення навантаження. Реограма зразка № 1 має плавний перехід з пружної області деформації у пружно-пластичну, що може свідчити про більш однорідний розподіл складових емульгелю. Швидкість руйнування зразка препарату порівняння була у 2 рази більшою проти зразка № 1. Також сила, необхідна для руйнування та відновлення структури, є нижчою, що становить задовільну ознаку і свідчить про кращі споживчі характеристики розроблюваного препарату.

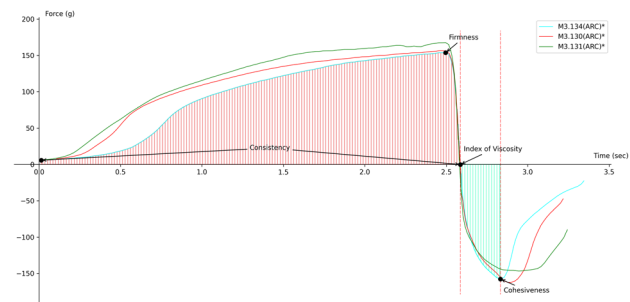
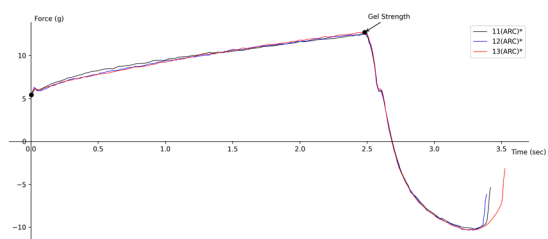
Наступним етапом було визначення концентрації гелеутворювача у складі препарату за даними реологічних досліджень (рис. 4-8). Для цього було виготовлено зразки з концентрацією гелеутворювача 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %.

Як видно з рис. 4-8, задовільні структурно-механічні показники мав зразок з вмістом Seriplus-400 3 %. Вища концентрація призводила до підвищення в'язкості на 135 %, збільшення сили руйнування та відновлення структури зразка. Зразки з концентрацією 1 % та 2 % мали тенденцію до негайного руйнування їхньої структури, а отже, і до погіршення споживчих характеристик. Також їхні показники в'язкості дозволяють прогнозувати погану фіксацію на поверхні шкіри. Зразок з 5 % вмістом гелеутворювача не мав тиксотропних властивостей, сила зчеплення частинок дисперсійного середовища зумовила утворення міцної тривимірної структури, нездатної змінювати свої властивості під дією механічних сил. Зразки з 1 % та 2 % вмістом Seriplus-400 мають початок текучості за швидкості зсуву 3 с⁻¹, що дозволяє зробити висновок про незадовільні споживчі характеристики: гель витікатиме з труби й не матиме фіксації на поверхні шкіри.

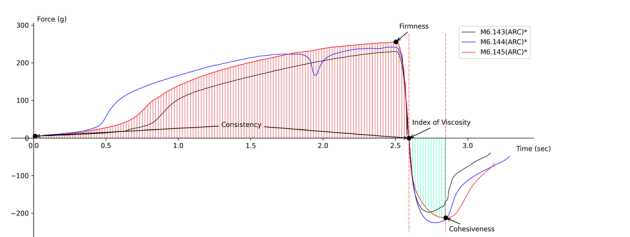
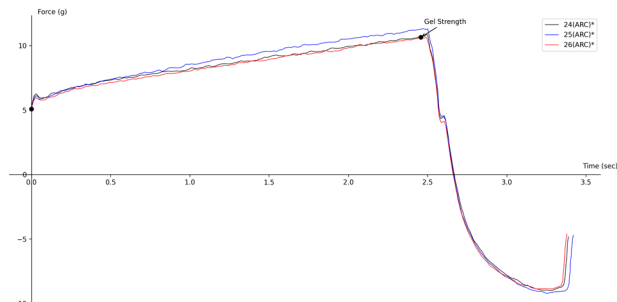
Для остаточних висновків щодо вибору концентрації гелеутворювача було зроблено мікрофотографії отриманих зразків (рис. 9).



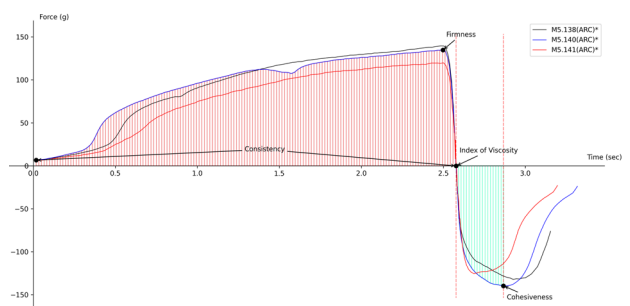
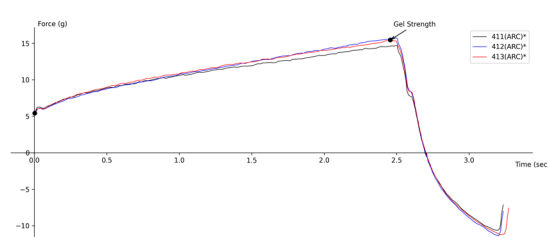
Зразок № 1



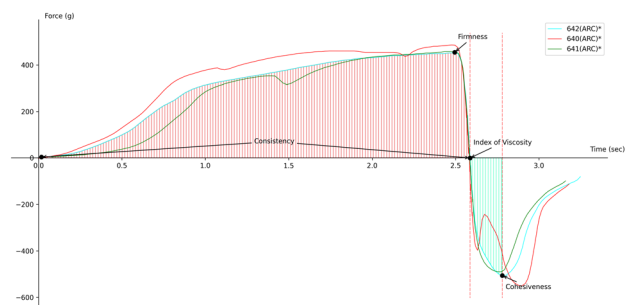
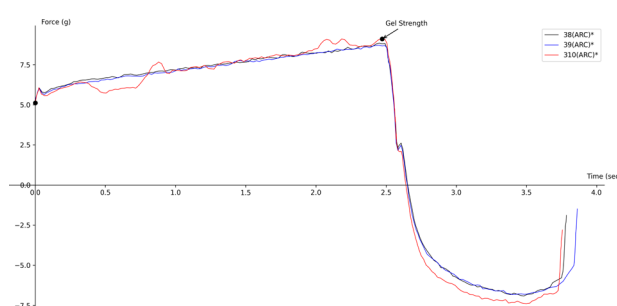
Зразок № 2



Зразок № 3



Зразок № 4



Зразок № 5 (препарат порівняння)

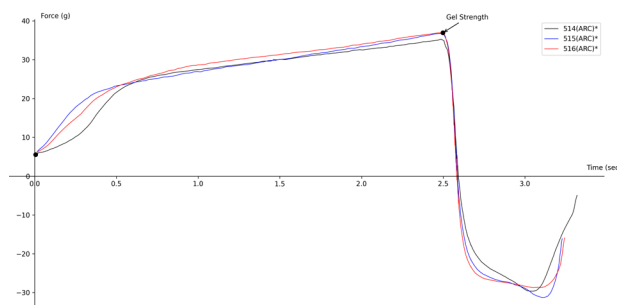


Рис. 1. Визначення текстурних властивостей зразків гелю та препарату порівняння

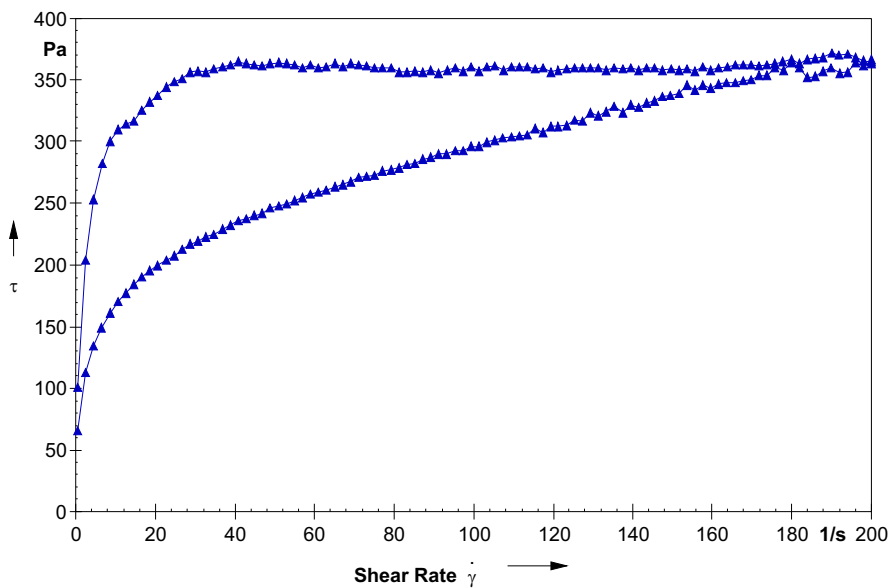


Рис. 2. Реограма зразка препарату порівняння

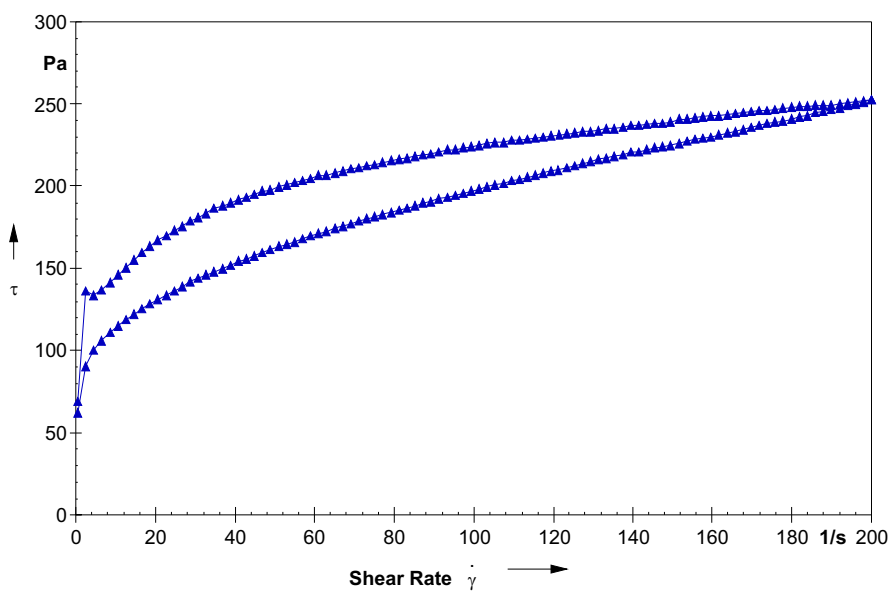


Рис. 3. Реограма зразка № 1

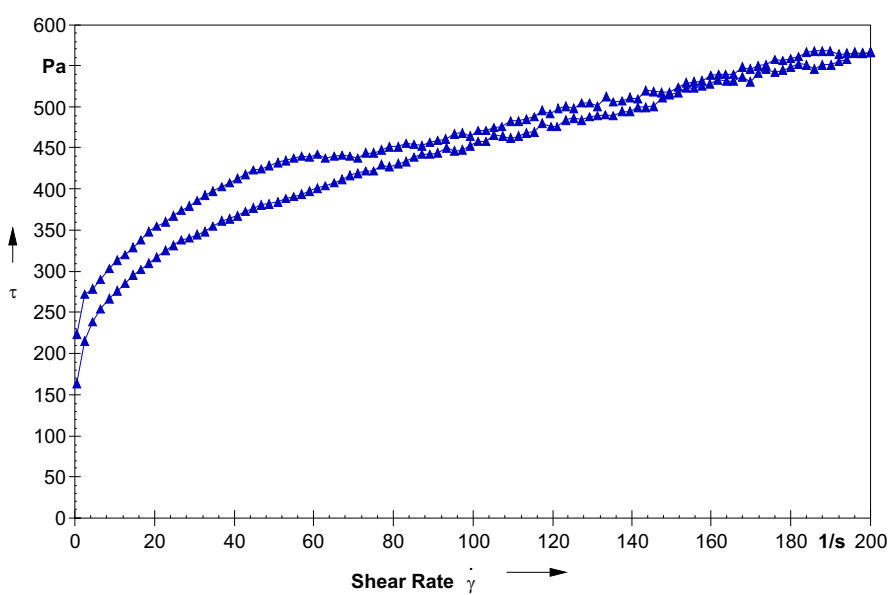


Рис. 4. Реограма зразка з 5 % вмістом Sepiplus-400

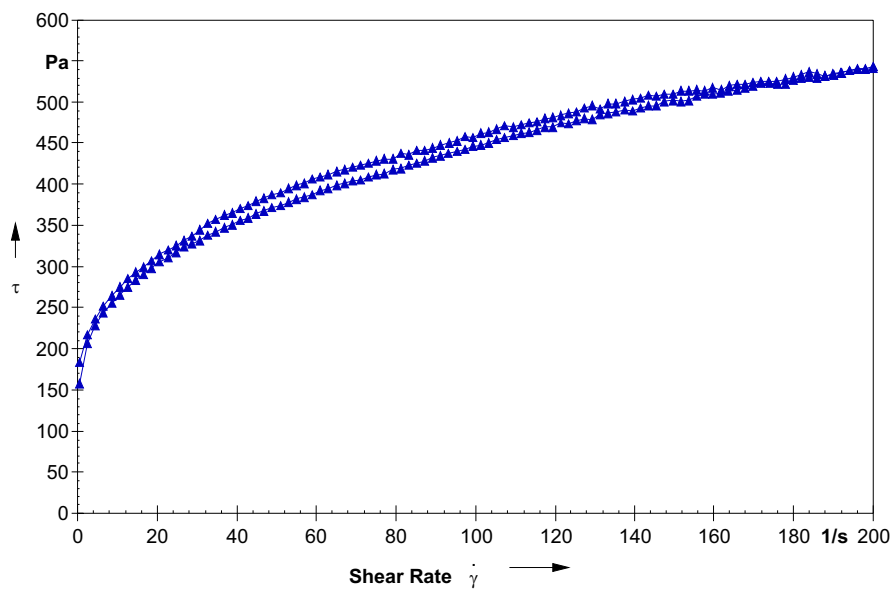


Рис. 5. Реограма зразка з 4 % вмістом Seriplus-400

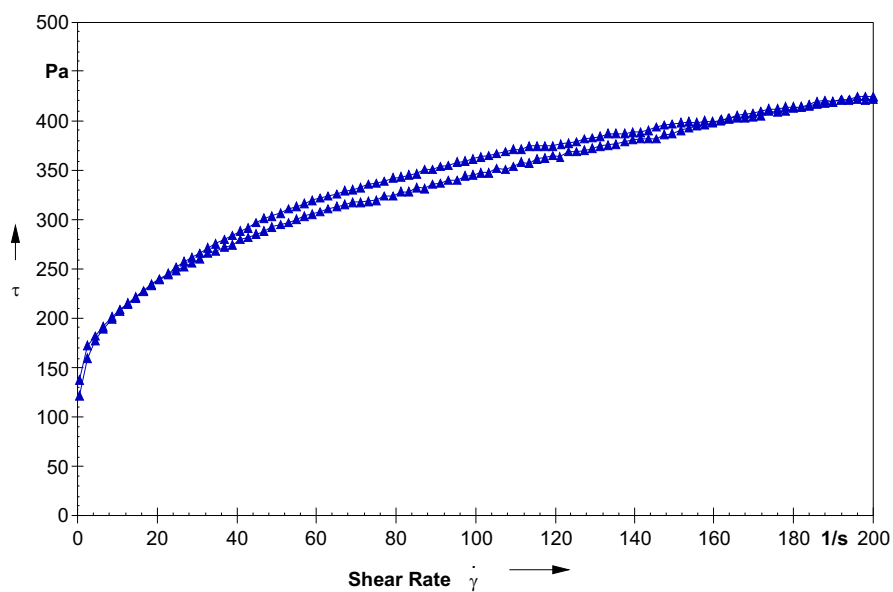


Рис. 6. Реограма зразка з 3 % вмістом Seriplus-400

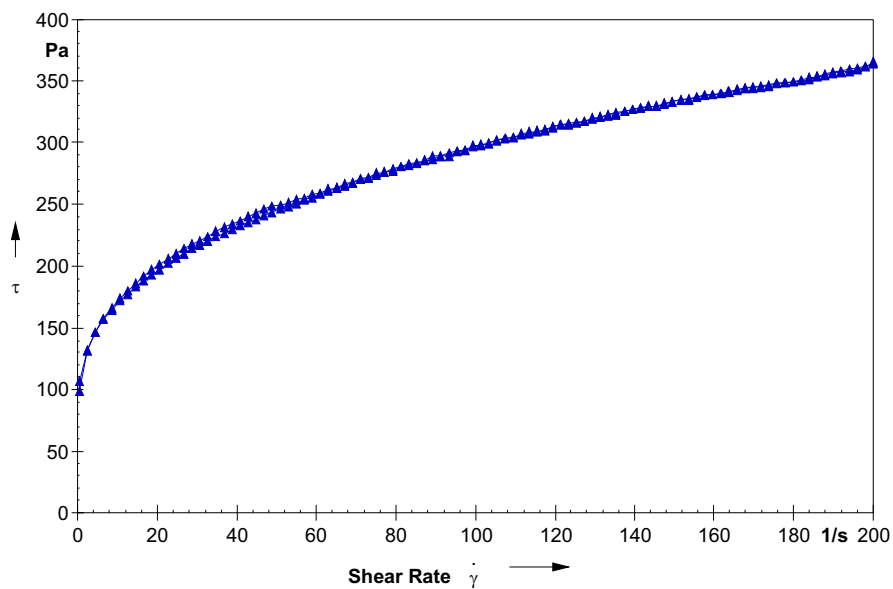


Рис. 7. Реограма зразка з 2 % вмістом Seriplus-400

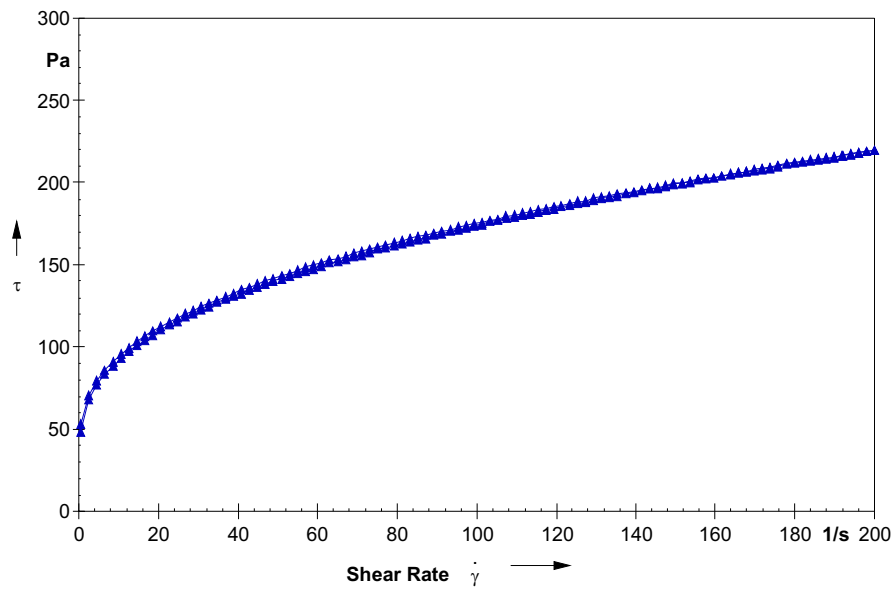


Рис. 8. Реограма зразка з 1% вмістом Seriplus-400

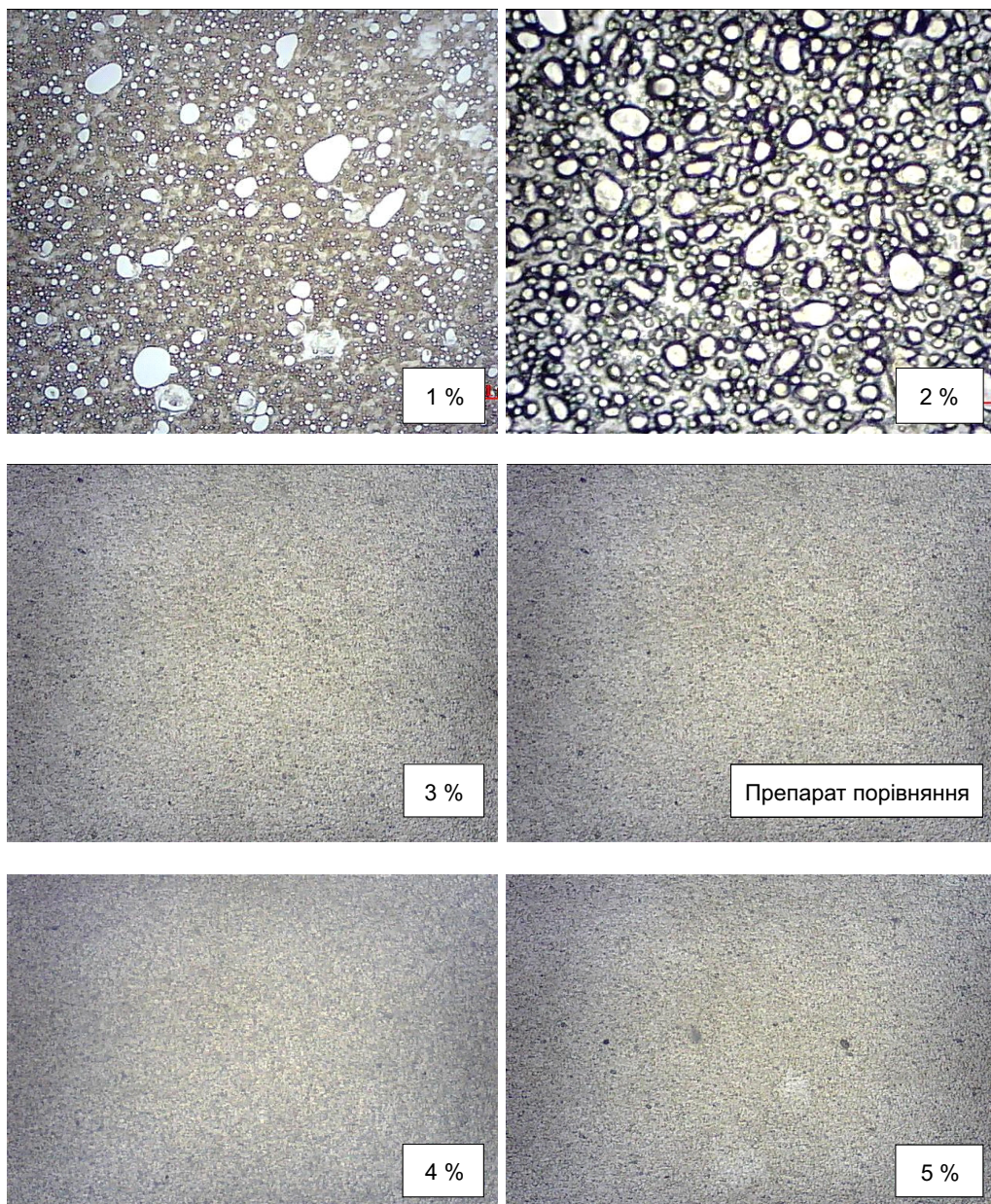


Рис. 9. Мікрофотографії зразків гелю з Seriplus-400 різної концентрації

Отже, у зразках з концентрацією гелеутворювача 1 % та 2 % спостерігаємо краплі різного розміру з подальшою їх коалесценцією, що свідчить про нестабільність отриманих зразків. У зразках із вмістом 4 % та 5 % Seriplus-400 спостерігаємо щільну структуру з нерівномірним розподілом крапель. Також зразок з 5 % вмістом гелеутворювача містить ущільнені структури розміром до 1 мкм, що свідчить про нерівномірний розподіл його складових по всьому об'єму. Отримані результати аналізу мікрофотографій зразка № 3 дозволяють висувати про рівномірний розподіл екстракту маруни дівочої та олійної фази у полі зору мікроскопа. Краплі мають однаковий розмір та перебувають на однаковій відстані, що запобігатиме утворенню їх коалесценції, а отже, забезпечуватиме стабільність лікарського засобу. Також зазначений зразок має з референтним препаратом однаковий розмір крапель (0,1 мкм), що може свідчити про подібність їхніх фізико-хімічних та біофармацевтичних показників.

Тож за отриманими результатами для подальших досліджень було обрано зразок № 3 з вмістом гелеутворювача 3 %.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Доведено, що для ефективного й безпечного

лікування захворювань опорно-рухового апарату доцільно використовувати поліфункціональні рослинні активні фармацевтичні інгредієнти, зокрема екстракт маруни дівочої густий.

Виконано структурно-механічні, текстурні, адгезивні дослідження зразків гелів з екстрактом маруни дівочої густим, виготовлених з використанням гелеутворювачів Seriplus-400, Aristoflex AVC та Seriplex ZEN. Схарактеризовано текстурну й реологічну поведінку зазначених зразків. За результатами досліджень з'ясовано, що подібним за структурно-механічними та текстурними властивостями до препарату порівняння є емульгелевий зразок на основі Seriplus-400. Мікроскопічним аналізом доведено, що використання цього гелеутворювача дозволяє отримати найбільш однорідну систему.

На підставі реологічних досліджень визначено раціональний вміст Seriplus-400 у складі емульгелю – 3 %.

Отримані дані є підґрунтям для подальшої фармацевтичної розробки лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої густим для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons). Management of osteoarthritis of the hip: Evidence-based clinical practice guideline. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2017.
2. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018. Vol. 320 (13). P. 1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
3. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice / J. Anderson et al. *Arthritis Care & Research*. 2012. Vol. 64 (5). P. 640–647. DOI: 10.1002/acr.21649.
4. Arthritis by the numbers: Book of trusted facts & figures / Arthritis Foundation. 2018. URL: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-ABTN-final-March-2019.pdf>.
5. Ayhan E., Kesmezacar H., Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopaedics*. 2014. Vol. 5 (3). P. 351–361. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
6. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials / A. Baillet et al. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012. Vol. 51 (3). P. 519–527. DOI: 10.1093/rheumatology/ker330.
7. Веля М., Рубан О., Халавка М., Хохлова Л. Дослідження вибору основи напівтвердого лікарського засобу з напівтвердого екстракту пиретруму (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 1 (29). P. 51-59. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225764>.
8. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої / О. А. Рубан та ін. *Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.
9. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом Маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 121.
10. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту Маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артрити у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 132-133.
11. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 77, № 3. С. 103-112.
12. До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) / К. Р. Гордей та ін. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 61-62.

REFERENCES

1. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons). (2017). *Management of osteoarthritis of the hip: Evidence-based clinical practice guideline*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons.
2. Aletaha, D., Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*, 320 (13), 1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.

3. Anderson, J., Caplan, L., Yazdany, J., Robbins, M. L., Neogi, T., Michaud, K., Saag, K. G., O'Dell, J. R., Kazi, S. (2012). Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care & Research*, 64 (5), 640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
4. Arthritis Foundation. (2018). *Arthritis by the numbers: Book of trusted facts & figures*. Available at: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-ABTN-final-March-2019.pdf>.
5. Ayhan, E., Kesmezacar, H., Akgun, I. (2014). Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopaedics*, 5 (3), 351–361. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
6. Baillet, A., Vaillant, M., Guinot, M., Juvin, R., Gaudin, P. (2012). Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 (3), 519–527. doi: 10.1093/rheumatology/ker330.
7. Velia, M., Ruban, O., Khalavka, M., Khokhlova, L. (2021). Research of the choice of the basis of a semi-solid medicine with a semi-solid extract of Feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (29), 51-59. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225764>.
8. Ruban, O. A., Velia, M. I., Khalavka, M. V., Khokhlova, L. M. (2020). Proceeding from Farmakoeconomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku : *materialy XII nauk.-prakt. INTERNET-konf.* (22 trav. 2020 r.). (pp. 264-265). Kharkiv : Vyd-vo NFaU.
9. Velia, M. I., Ruban, O. A. (2022). Proceeding from Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia u haluzi farmatsevychnoi tekhnologii : *materialy II Mizhnar. nauk.-prak. konf.* (13 zhovt. 2022 r.). (pp. 121). Kharkiv : Vyd-vo NFaU.
10. Mishchenko, O. Ya., Kyrychenko, I. V., Koshova, O. Yu. (2021). Proceeding from Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy : *materialy nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi desiatyrichchii kafedry klinichnoi farmakologii IPKSF NFaU.* (20-21 zhovt. 2021 r.). (pp. 132-133). Kharkiv : NFaU.
11. Kyrychenko, I. V., Mishchenko, O. Ya. (2022). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3 (77), 103-112.
12. Hordiei, K. R., Hontova, T. M., Osolodchenko, T. P., Mishchenko, O. Ya., Kyrychenko, I. V., Velia, M. I., Ruban, O. A. (2020). Proceeding from Suchasni dosiahnennia ta perspektyvy rozvytku apiterapii v Ukraini : *materialy Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu.* (25 sich. 2020 r.). (pp. 61-62). Kharkiv : Oryhinal.

Відомості про авторів:

Веля М. І., аспірантка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: college@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-3678>

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Ковалевська І. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Халавка М. В., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: marinakhalavka@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-1681>

Геруш О. В., кандидат фармац. наук, доцент, завідувач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет. E-mail: gerush.oleg@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

Information about authors:

Velya M. I., postgraduate of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: college@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-3678>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Kovalevska I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Khalavka M. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: marinakhalavka@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-1681>

Gerush O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, head of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University. E-mail: gerush.oleg@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

Надійшла до редакції 25.01.2023 р.