

В. С. Злагода<sup>1</sup>, Л. О. Бобрицька<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання є основною причиною зниження тривалості та якості життя в сучасному світі.

**Метою роботи** є вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження є лікарська субстанція триметазидину (ШаронБіо-Медіцине Лтд., Індія), допоміжні речовини, використовувані в технології твердих лікарських форм.

Фармакотехнологічні характеристики вивчали на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина). Плинність і кут природного укусу – на приладі ВП-12А. Плинність оцінювали за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index. Порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів з триметазидином у таблетованій та капсульованій формах виконували методом «витрати плюс».

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень із вибору допоміжних речовин для капсул з триметазидином обґрунтовано використані такі допоміжні речовини: розріджувач лактоза моногідрат 200/25, наповнювач маніт PARTECK M 200 та суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини CompactCel@MAB. Проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів у таблетках та капсулах з триметазидином.

**Висновки.** Переваги технології прямого капсулювання за економічними та технологічними показниками доводять економічну ефективність і сприяють новим розробкам якісних лікарських препаратів у капсулах з високою ефективністю, доступністю і зручністю застосування.

**Ключові слова:** капсули; триметазидин; технологія; допоміжні речовини; собівартість

V. S. Zlahoda<sup>1</sup>, L. O. Bobrytska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya, Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of the influence of pharmacotechnological and economic factors on the pharmaceutical development of capsules with trimetazidine for the treatment of cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are the main cause of reduced life expectancy and quality in the modern world.

**Aim.** To study the influence of pharmacotechnological and economic factors on the pharmaceutical development of capsules with trimetazidine for the treatment of cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** The research material was the medicinal substance trimetazidine (SharonBio-Medicine Ltd., India), excipients used in the technology of solid dosage forms.

The study of pharmacotechnological characteristics was carried out on devices of the company "Pharma Test" (Germany). The fluidity and the angle of repose were measured on a VP-12A device. The fluidity was estimated by the Carr Index of powder compressibility and the Hausner Index coefficient. A comparative analysis of the cost calculation of the production of drugs with trimetazidine in tablet and capsulated forms was carried out using the "costs plus" method.

**Results and discussion.** As a result of the studies conducted on the selection of excipients for capsules with trimetazidine, the following excipients were reasonably used: lactose monohydrate 200/25 diluent, mannitol PARTECK M 200 filler and CompactCel@MAB mixture of a disintegrant, a moisture regulator and a lubricant.

A comparative analysis of the cost calculation of the production of drugs with trimetazidine in tablets and capsules was carried out.

**Conclusions.** The advantages of direct encapsulation technology by economic and technological indicators prove the economic efficiency and contribute to new developments of high-quality medicinal products in capsules with high efficiency, availability and ease of use.

**Keywords:** capsules; trimetazidine; technology; excipients; cost

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують посідати провідне місце серед захворюваності в Україні. З огляду на актуальність проблематики важливим кроком державного уряду постало оновлення та затвердження Уніфікованого клінічного

протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (УКПМД). Розробляючи УКПМД, як і відповідні клінічні настанови, враховували сучасні положення доказової

медицини, що увійшли в оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів «Настанови з діагностики та лікування хронічних коронарних синдромів» (2019) та рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування» (2020) [1]. Рекомендації щодо немедикаментозної терапії пацієнтів зі стабільною ІХС базуються на засадах здорового способу життя. Медикаментозна терапія передбачає антиангінальні/антиішемічні препарати та засоби для запобігання ускладнень. У разі неефективності монотерапії призначають комбінації препаратів та додають нітрати тривалої дії, івабрадин, ранолазин або триметазидин. Триметазидин значено як препарат 2 лінії терапії для зменшення частоти нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять, мають протипоказання чи недостатньо контролюють симптоми за використання бетаадреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів тривалої дії. Триметазидин переважно випускають у таблетках, він широковідомий під різними назвами в багатьох країнах світу (Vastarel®, Neotazin®, Trimetazidine Stella, Carvidon, Dinemic, Cytogard, Trimetazidine HCL Tablets (TricloCare™), Trivedon) та в Україні (Кардуктал, Кардазин-Здоров'я, Триметазидин-Астрафарм, Тридуктан, Трикард, Предизин, Предуктал). Триметазидин доступний у таких формах:

- таблетки з модифікованим вивільненням 35 мг, які вживають двічі на день;
- таблетки з негайним вивільненням 20 мг, які вживають тричі на день (найдоступніші для пацієнтів);
- капсули з модифікованим вивільненням 35 мг (ця форма наразі відсутня на фармацевтичному ринку України) та пролонгованої дії 80 мг.

На сьогодні капсули є однією з найбільш поширених після таблеток форм серед твердих лікарських засобів [2]. Тверді капсули завжди є сучасні й інноваційні, попри їх широке застосування у фармацевтичній промисловості. Ціла низка переваг забезпечила їм широкі можливості в технології: висока біодоступність, гарний зовнішній вигляд, легко проковтнути, оболонка захищає вміст капсули від дії чинників навколишнього середовища. Цю лікарську форму постійно удосконалюють, вона зручна для розробки нових лікарських препаратів [3].

Технологія прямого наповнення в капсули складається з трьох основних стадій, а саме: підготовка сировини, приготування маси для інкапсулювання та інкапсулювання. Такі переваги, як мінімальна кількість стадій, низька енергозатратність та краща стабільність, швидке розчинення та висока біодоступність, мінімальна мікробна контамінація готового препарату, роблять цю технологію активно застосовуваною у фармацевтичній промисловості [4-7].

**Метою** дослідження є вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження є лікарська субстанція триметазидину (ШаронБіо-Медицине Лтд., Індія), допоміжні речовини, які використовують у технології твердих лікарських форм.

Фармакотехнологічні характеристики вивчали на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина). Плинність і кут природного укусу – на приладі ВП-12А. Плинність оцінювали за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index. Порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів з триметазидином у таблетованій та капсульованій формах виконували методом «витрати плюс».

**Результати та їх обговорення.** Вагоме значення у виробництві капсульованих форм методом прямого наповнення мають фармакотехнологічні властивості лікарських речовин, які можна змінювати за раціонального використання допоміжних речовин [3].

Результати досліджень технологічних властивостей субстанції триметазидину (табл. 1) засвідчили, що порошок субстанції має дуже низьке значення плинності. Цей показник підтверджено високим значенням кута природного укусу, а також дрібнодисперсністю (основна фракція має розмір 5-7 мкм) і неправильною формою частинок порошку у вигляді пластин. Різниця в значеннях насипної густини і густини після осідання свідчить про здатність порошку до комкування. Значення показників Hausner Index і Carr Index підтверджують низьке значення плинності.

З метою поліпшення фармакотехнологічних показників субстанції триметазидину на першому етапі експериментальних досліджень з огляду на невелику дозу субстанції триметазидину 20 мг було проведено вибір розріджувача. Найпоширеніші з них лактоза та комбіновані продукти на її основі, що зумовлено її високою стабільністю, незначною гігроскопічністю, відносно низькою вартістю та широкою функціональністю [8].

Враховуючи дрібнодисперсність порошку субстанції триметазидину, для досліджень обрали як розріджувач лактозу моногідрат 200/25 (табл. 2).

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції триметазидину

| № п/п | Параметри              | Одиниці вимірювання | Значення  |
|-------|------------------------|---------------------|-----------|
| 1     | Насипна густина        | г/см <sup>3</sup>   | 0,43±0,01 |
| 2     | Густина після осідання | г/см <sup>3</sup>   | 0,61±0,02 |
| 3     | Плинність              | с / 100 г зразку    | 97,20±2,4 |
| 4     | Кут природного укусу   | град                | 67±1,6    |
| 6     | Carr Index             | %                   | 31±1,0    |
| 7     | Hausner Index          | -                   | 1,44±0,04 |

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Фармакотехнологічні властивості лактози моногідрату 200/25

| Назва речовини  | Насипна густина, г/см <sup>3</sup> | Густина після осідання, г/см <sup>3</sup> | Плинність, с/100 г зразка | Розподіл частинок за розмірами  | Кут природного укусу, град | Hausner Index | Carr Index, % |
|---|------------------------------------|---|---------------------------|---|----------------------------|---------------|---------------|
| Лактоза моногідрат 200/25<br>«Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister, Німеччина» | 0,51±0,02                          | 0,77±0,02                                 | 85,3±2,4                  | <38 μm ≤58 %<br>< 53 μm: ≤ 43 %<br>< 75 μm: ≥ 25 %<br>< 106 μm: ≥ 12 %<br>< 125 μm ≥ 10 % | 38,0±1,0                   | 1,51±0,04     | 33,7±1,2      |

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Спочатку отримали модельні суміші, які містили 20 мг триметазидину та лактози моногідрат 200/25 у кількості 1:2 та 1:1,5. За зовнішнім виглядом суміші капсульних мас були гомогенними та однорідними, з низькою сегрегацією компонентів. Для подальших досліджень, враховуючи раціональну кількість допоміжної речовини, обрали модельну суміш маси триметазидину та лактози моногідрату 200/25 у співвідношенні 1:1,5.

Для застосування в технології капсулювання прямого наповнення основною вимогою до властивостей капсульної маси є добра плинність. Для поліпшення цього показника використовували наповнювачі [9, 10].

Для вибору оптимального наповнювача отримали маси триметазидину з лактозою моногідратом з наведеними речовинами (табл. 3) у співвідношенні 1: 0,25 і визначили плинність кожної маси. Результати наведено на рис. 1.

Допоміжні речовини сприяють утворенню технологічної маси і суттєво покращують значення плинності. Як видно з рис. 1, для кожного наповнювача ці значення різні й залежать від фармакотехнологічних властивостей кожної речовини, наведених у табл. 3.

Порівняно добрі результати отримали для капсульної маси триметазидину з лактозою моногідратом та манітом PARTECK M 200 (25 с / 100 г зразка), для дикальцію фосфату 9214 (32 с / 100 г зразка) і сахарози марки В (35 с / 100 г зразка).

На наступному етапі дослідження вивчали вплив різної кількості обраних наповнювачів на фармакотехнологічні властивості капсульних мас.

Для досягнення технологічності маси для інкапсулювання значення плинності має бути 10-25 с / 100 г зразка [3, 9, 10].

Виготовили модельні зразки капсульних мас субстанції триметазидину з лактозою моногідратом та сахарозою марки В, дикальцію фосфатом 9214 і манітом PARTECK M 200 і визначили плинність кожної капсульної маси. Отримані результати наведено на рис. 2.

Із рис. 2 видно, що збільшення кількості наповнювачів впливає на значення плинності. За додавання до субстанції триметазидину з лактозою моногідратом маніту PARTECK M 200 у кількості 10 мг плинність має добре значення і становить 15 с / 100 г зразка. За подальшого збільшення кількості маніту в масі значення плинності практично не змінюється.

Таблиця 3

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

| Назва речовини                               | Розчинність                  | Насипна густина, г/см <sup>3</sup> | Густина після осідання, г/см <sup>3</sup> | Плинність, с/100 г зразка | Кут природного укусу, град | Carr Index, % | Hausner Index |
|--|------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| МКЦ 102 «Mingtai Chemical», Тайвань          | Практично не розчинна у воді | 0,33±0,01                          | 0,45±0,01                                 | 30,2±0,8                  | 45±1,5                     | 26,7±0,8      | 1,36±0,03     |
| Дикальцію фосфат 9214 «Budenheim», Німеччина | Не розчинний у воді          | 0,53±0,01                          | 0,71±0,02                                 | 9,3±0,2                   | 37±1,2                     | 25,3±0,5      | 1,34±0,02     |
| Маніт PARTECK M 200 «Merck», Німеччина       | Розчинний у воді             | 0,43±0,01                          | 0,57±0,01                                 | 27,3±0,7                  | 42±1,5                     | 24,6±0,6      | 1,32±0,01     |
| Сахароза марки В «Südzucker», Німеччина      | Розчинна у воді              | 0,65±0,02                          | 0,72±0,02                                 | 2,8±0,4                   | 28±1,2                     | 9,7±0,2       | 1,11±0,02     |

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Плинність, с / 100 г зразка

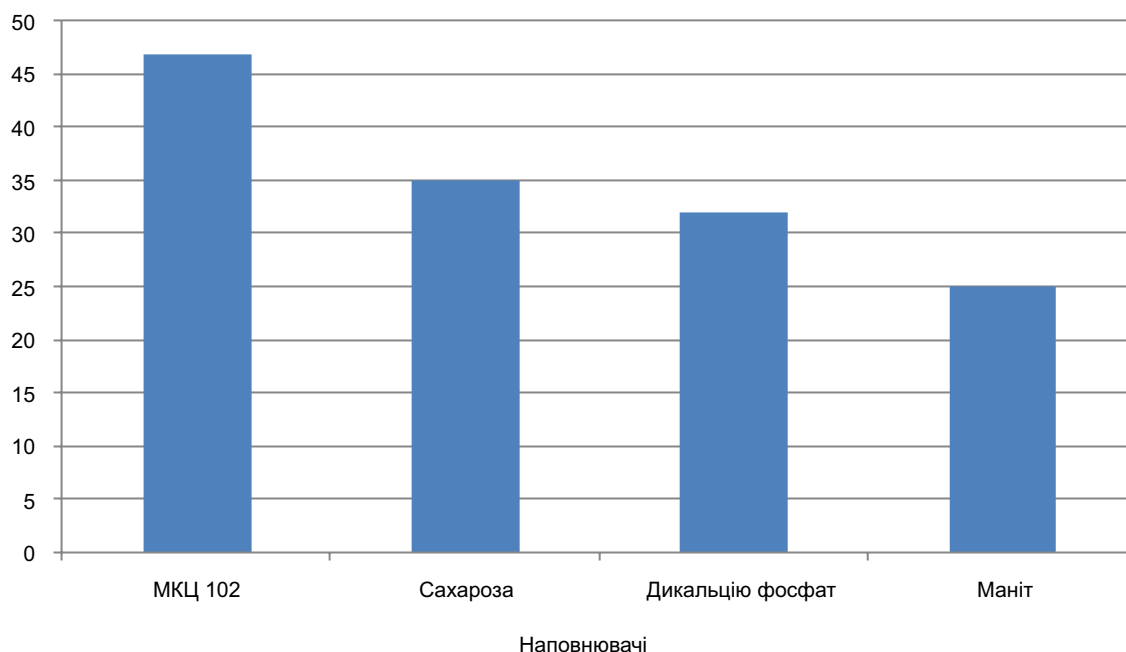


Рис. 1. Порівняльна діаграма плинності з різними наповнювачами

Поверхнева морфологія частинок наповнювача маніту PARTECK M 200 забезпечує ефективну адсорбцію дрібнодисперсних частинок триметазидину на своїй поверхні. Ця властивість дозволяє поліпшити плинність, однорідність та гомогенність маси, скоротити витрати допоміжних речовин та зменшити розмір капсули. Це забезпечить суттєвий економічний ефект у виробництві капсульованих лікарських форм.

За тієї ж кількості речовин значення плинності для порошку триметазидину з лактозою моногідратом та дикальцію фосфатом 9214 становить 20 с / 100 г зразка, а для сахарози марки В – 25 с / 100 г зразка.

На підставі отриманих результатів значень плинності можемо висувати, що доцільно використовувати для порошку триметазидину з лактозою моногідратом як наповнювач маніт PARTECK M 200.

Для забезпечення розпадання капсул традиційно використовують допоміжні речовини розпушувачі. Однак під час наповнення капсул на автоматах часто утворюються «стовпчики», які впливають на значення показника з тесту розпадання та розчинення.

Для подальших експериментальних досліджень було проведено пошук і обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel®MAB [11].

Для запобігання утворенню «стовпчиків» під час інкапсулювання використовують допоміжну речовину, яка містить комплекс різних речовин (суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини). Наприклад, тонкодисперсна суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрористалічної целюлози і тальку під назвою CompactCel®MAB (виробник Bioground). Ця речовина дозволяє уникнути комкотноутворення капсульованої маси, забезпечує її однорідність, гомогенність та технологічність у виробництві.

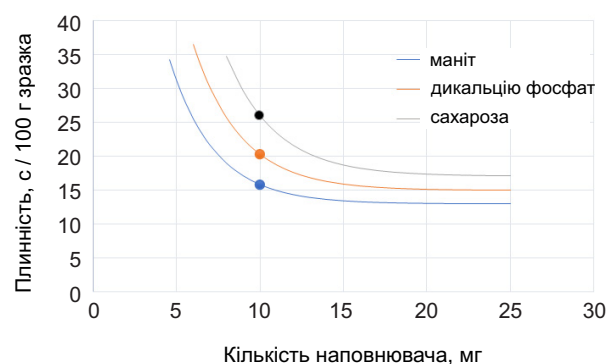


Рис. 2. Вплив кількості наповнювачів на значення плинності

Виготовили капсульні зразки мас для визначення кількості суміші CompactCel®MAB. Отримані результати наведено на рис. 3.

Із рис. 3 видно, що збільшення кількості суміші CompactCel®MAB поліпшує значення розпадання. Проведені результати дозволили обрати кількість суміші CompactCel®MAB 10 мг, яка має добрі результати з тесту «розпадання» і становить 10-11 хв.

За фізико-хімічними властивостями активна речовина триметазидину дигідрохлорид має високу розчинність і високу проникність (біодоступність складає 90 %), тобто належить до I класу розчинності за біофармацевтичною класифікаційною системою. Експериментально обрані допоміжні речовини лактоза моногідрат 200/25 та маніт PARTECK M 200 за рахунок гарної розчинності також сприяють розпаданню капсул з триметазидином.

У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин для капсул під назвою «Триметазидин» обґрунтовано використані такі допоміжні речовини: розріджувач – лактоза моногідрат 200/25, наповнювач – маніт PARTECK M 200 та суміш

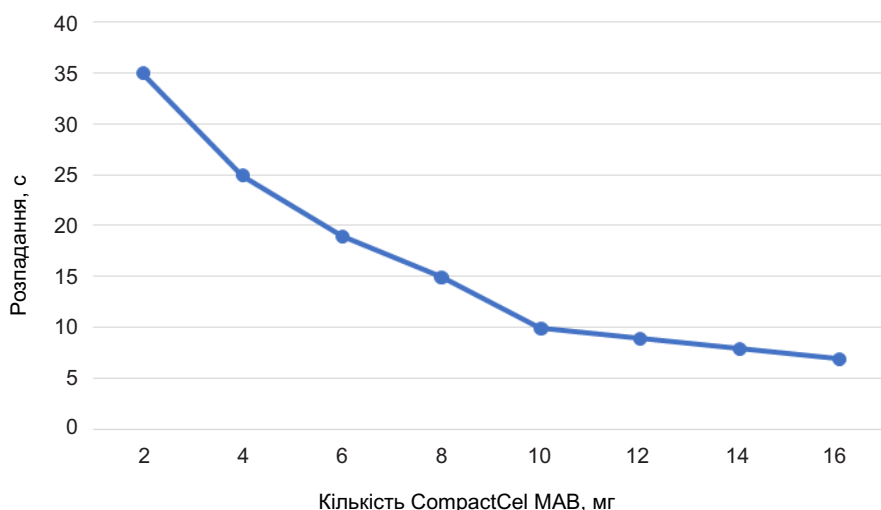


Рис. 3. Вплив CompactGelMAB на розпадання капсул

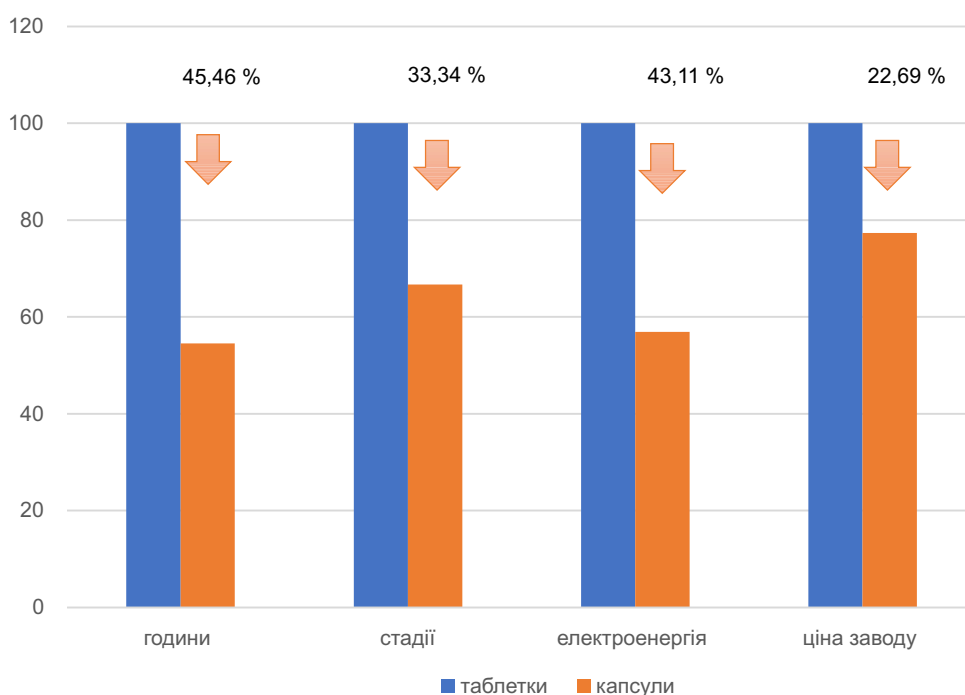


Рис. 4. Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників у виробництві таблеток і капсул

розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини CompactCel<sup>®</sup>MAB.

Було проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів у таблетках та капсулах (рис. 4).

Нова технологія капсул з триметазидином складається з 4 основних стадій (просіювання, зважування та формування наважок, отримання маси для капсулювання, інкапсулювання) та займає 12 годин. Базова технологія таблеток передбачає 6 стадій (просіювання, зважування та формування наважок, отримання маси для таблетування, таблетування, приготування суспензії для оболонки, нанесення оболонки) та займає 22 години за тривалістю. Тобто за капсулювання години скорочуються на 45 %, стадії на 33 %, електроенергія на 43 %, а вихідна ціна виробника на 23 %. Перераховані чинники позитивно впливатимуть на доступність препарату.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчено вплив фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином, що дало змогу науково обґрунтувати й експериментально підтвердити вибір допоміжних речовин для складу капсул із застосуванням технології прямого наповнення.

2. Для поліпшення технологічних властивостей субстанції триметазидину застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, дикальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Доведено, що маніт PARTECK M 200 у кількості 10 мг покращує плинність, однорідність та гомогенність маси.

3. Багатоскладова речовина під назвою CompactCel<sup>®</sup>MAB, яка містить комплекс різних речовин, суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної

речовини, дозволяє уникнути комкоутворення капсульованої маси, забезпечує її однорідність та технологічність у виробництві.

4. Проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів у таблетках та капсулах з триметазидином.

5. Переваги технології капсулювання за економічними та технологічними показниками доводять економічну ефективність і сприяють новим розробкам якісних лікарських препаратів у капсулах з високою ефективністю, доступністю і зручністю застосування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2857 від 23.12.2021р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>.
2. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 45-48.
3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. для студ. вищ. навч. фармац. закл. (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-е вид., випр. та допов. Харків: НФаУ: Новий Світ-2000, 2018. 526 с.
4. Iqbal M. K., Singh P. K., Shuaib M., Iqbal A., Singh M. Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. *IJPRD*. 2014. Vol. 6 (01). P. 49-57.
5. Maltais M., Vargas R., DiPaolo T. Development of a new formulation for direct compression of a natural product. *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research*. 2015 Vol. 4 (2). P. 1-6.
6. Control Strategies for Drug Product Continuous Direct Compression State of Control, Product Collection Strategies, and Startup/Shutdown Operations for the Production of Clinical Trial Materials and Commercial Products / A. Almaya et al. *J Pharm Sci*. 2017. Vol. 106 (4). P. 930-43.
7. Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets / B. Van Snick et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 15, № 519 (1-2). P. 390-407.
8. Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Леськів О. М., Маланчук Н. В. Порівняльні дослідження деяких марок лактози як наповнювачів для прямого пресування таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 5-13.
9. Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy / R. Fares et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. Vol. № 11 (3). P. 584-589.
10. Технологічні та фармакоеконімічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій / Р. Фарес та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3 (63). С. 17-26.
11. CompactCel®MAB: BIOGRUND EXCiPACT Certification BIOGRUND GmbH. URL: <https://www.pharma excipients.com/news/>.

### REFERENCES

1. Pro zatverdzhennya Unifikovanogo klinichnogo protokolu pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoyi) ta tretinnoyi (visokospetsializovanoyi) medichnoyi dopomogi «Stabilna ishemichna hvoroba sertsya»: Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini № 2857 vid 23.12.2021r. Available at.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>.
2. Zlagoda, V. S., Bobritska, L. O. (2022). Segmentatsiya suchasnikh likarskih form na farmatsevtichnomu rinku Ukraini. *Visnik farmatsiyi*, 2 (104), 45-48.
3. Gladuh, E. V., Ruban, O. A., Sayko, I. V., Chuieshov, V. I., Liapunova, O. O. et al. (2018). Promislova tehnologiya likarskih zasobiv: bazoviy pidruchnik dlya stud. visch. navch. farmats. zakl. (farmats. f-tiv). 2-e vid., vipr. ta dopov. Kharkiv: NFAU: Noviy Svit-2000, 526 s.
4. Iqbal, M. K., Singh, P. K., Shuaib, M., Iqbal, A., Singh, M. (2014). Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. *IJPRD*, 6 (01), 49-57.
5. Maltais, M., Vargas, R., DiPaolo, T. (2015). Development of a new formulation for direct compression of a natural product. *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research*, 4 (2), 1-6.
6. Almaya, A., De Belder, L., Meyer, R., Nagapudi, K., Lin, H. H., Leavesley, I. et al. (2017). Control Strategies for Drug Product Continuous Direct Compression State of Control, Product Collection Strategies, and Startup/Shutdown Operations for the Production of Clinical Trial Materials and Commercial Products. *J Pharm Sci*, 106 (4), 930-43.
7. Van Snick, B., Holman, J., Cunningham, C., Kumar, A., Vercruyse, J., De Beer, T. et al. (2017). Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 519 (1-2), 390-407.
8. Demchuk, M. B., Groshoviy, T. A., Leskiv, O. M., Malanchuk, N. V. (2021). Porivnyalni doslidzhennya deyakih marok laktozi yak napovnyuvachiv dlya pryamogo presuvannya tabletok. *Farmatsevtichniy chasopis*, 2, 5-13.
9. Fares, R., Bobrytska, L., Germaniuk, T., Kryvoviaz, O., Ivko, T., Toziuk, O. et al. (2017). Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy. *International Journal of Green Pharmacy*, 11 (3), 584-589.
10. Fares, R., Bobritska, L. O., Shpichak, O. S., Zborovska, T. V., Germaniuk, T. A., Ivko, T. I. et al. (2020). Tehnologichni ta farmakoekonomichni aspekti rozrobki preparatu dlya kompleksnoyi terapiyi gostrih kishkovih infektsiy. *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsiyi*, 3 (63), 17-26.
11. CompactCel®MAB: BIOGRUND EXCiPACT Certification BIOGRUND GmbH. Available at.: <https://www.pharma excipients.com/news/>.

*Відомості про авторів:*

Злагода В. С., асистентка кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

E-mail: zlagoda.vika@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

Бобрицька Л. О., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: lora2015dm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

*Information about authors:*

Zlahoda V. S., teaching assistant of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

E-mail: zlagoda.vika@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

Bobrytska L. O., 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: lora2015dm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

*Надійшла до редакції 13.03.2023 р.*