

А. О. Ярошенко<sup>1</sup>, О. С. Шпичак<sup>1</sup>, О. А. Рубан<sup>2</sup>, Г. Д. Сліпченко<sup>2</sup>, Є. А. Безрукавий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

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

## Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі таблеток «Вібурнікор» та технологія їх виробництва

**Мета роботи** – обґрунтувати вибір допоміжних речовин для одержання таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є розроблений на основі калини звичайної плодів (*Viburnum opulus L.*) екстракт рідкий та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини. У роботі використали органолептичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Статистичну обробку отриманих даних виконували за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США). Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Було досліджено фармакотехнологічні властивості 8 тест-зразків мас для таблетування з КЗПЕР, визначено їхні показники щодо розпадання, плинності та пресованості і на їх основі обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Вібурнікор». Розроблено проекти технологічного регламенту з огляду на технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”» (м. Харків). Результати експериментальних досліджень використали для розробки блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі рослинної субстанції КЗПЕР та апаратурної схеми, апробованих у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”» (м. Харків), а також для визначення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу у формі таблеток.

**Висновки.** На основі проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень щодо обґрунтування вибору допоміжних речовин для таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого, запропоновано раціональний склад та оптимальну технологію виробництва зазначеного фітопрепарату в промислових умовах.

**Ключові слова:** допоміжні речовини; технологія; таблетки; калини звичайної плодів екстракт рідкий; фармакотехнологічні властивості

А. О. Yaroshenko<sup>1</sup>, O. S. Shpychak<sup>1</sup>, O. A. Ruban<sup>2</sup>, H. D. Slipchenko<sup>2</sup>, Ye. A. Bezrukaviy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

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

### The substantiation for the choice of excipients in the composition of “Viburnicor” tablets and the technology of their production

**Aim.** To substantiate the choice of excipients in order to manufacture tablets with cardioprotective and membrane-stabilizing effects based on the *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE).

**Materials and methods.** The study subject is a liquid extract developed on the basis of *Viburnum opulus L.* and its excipients approved for medical use. Organoleptic, physicochemical and pharmacotechnological research methods were used in the study. Statistical processing of the data obtained was carried out according to generally accepted statistical methods using Excel (MS Office 2019) and Statistica 8.0 (StatSoftInc., USA). The data obtained were analyzed using the methods of variation statistics. The acceptable significance level was  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** According to the results of the tests conducted, the pharmacotechnological properties of 8 test samples of masses for tablets with VOFLE were studied, their indicators for disintegration, fluidity and pressability were determined; based on them, the rational composition of tablets under the conditional name “Viburnicor” was substantiated. Drafts of technological regulations were developed, considering the technological equipment of the production site of the workshop in the conditions of the Pharmaceutical Company “Zdorovyie” LLC (Kharkiv). The results of the experimental studies were used to develop a flowchart of the technological process for manufacturing the cardioprotective and membrane-stabilizing tablets based on the plant substance VOFLE and a hardware scheme tested in industrial conditions at Pharmaceutical Company “Zdorovyie” LLC (Kharkiv), as well as to establish controlled technological parameters for each stage of the technological process of manufacturing the medicine developed in the form of tablets.

**Conclusions.** As a result of the pharmacotechnological and physicochemical studies conducted to substantiate the choice of excipients for cardioprotective and membrane-stabilizing tablets based on the *Viburnum opulus* fruit liquid extract, the rational composition and optimal technology for manufacturing the herbal medicine developed in industrial conditions of domestic drug production have been proposed.

**Keywords:** excipients; technology; tablets; *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE); pharmacotechnological properties

**Вступ.** У сучасних умовах серцево-судинні захворювання є однією з головних причин смертності в Україні та за її межами, що складає близько 67 % від загальної кількості [1-3]. Ризик патологій серцево-судинної системи збільшується з віком, зокрема для чоловіків він становить близько 45 років і старше, а для жінок – 55 років і старше [4].

Згідно із сучасними даними літературних джерел, лікарська рослинна сировина містить багатокомпонентний склад біологічно активних сполук, які забезпечують їй широкий спектр фармакотерапевтичної дії. Загалом у переліку складників, що входять до складу ЛРС, близько 4 тис. природних сполук антиоксидантної дії, які в комплексі з вітамінами, амінокислотами (метіонін, глутамінова кислота, цистеїн) та мінералами (цинк, мідь, марганець, селен, германій) складають низькомолекулярну систему антиоксидантного захисту, що забезпечує превентивну та реабілітаційну дію в разі серцево-судинних патологій, усуваючи із цим їх метаболічні зміни [5, 6].

Однією з перспективних рослинних субстанцій, яку з успіхом можна використовувати у складі фітопрепаратів з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, є калини звичайної плодів екстракт рідкий (КЗПЕР), який одержали науковці Національного фармацевтичного університету (м. Харків) шляхом екстракції плодів калини звичайної водо-етанольною сумішшю [7].

**Метою роботи** є обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є розроблений на основі калини звичайної плодів (*Viburnum opulus L.*) екстракт рідкий [7] та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини. У роботі використали органолептичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні (плинність, стійкість до роздавлювання, розпадання) методи дослідження [11]. Статистичну обробку отриманих даних виконували за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США). Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості  $p < 0,05$  [8].

**Результати та їх обговорення.** У попередніх дослідженнях було обрано найбільш прийнятний носій для рослинної субстанції КЗПЕР з метою введення її до складу маси для таблетування [9]. Дослідження було спрямовано на вибір оптимальних допоміжних речовин (ДР) для покращення пресованості та плинності експериментальних зразків з КЗПЕР. Критерієм вибору ДР було прийнято наявність поліфункціональних властивостей, а саме, можливість покращення сили зчеплення частинок та зниження їх тертя між собою. З цієї метою було використано такі речовини: Flowlac 100, Tablettose® 80, Cellactose 80 та Prosolv SMCC 90.

З метою обґрунтування найбільш раціонального складу допоміжних речовин у складі розроблених таблеток для проведення фармакотехнологічних випробувань було виготовлено 8 тест-зразків мас для таблетування з КЗПЕР. Склад та фармакотехнологічні властивості таблеток (плинність, стійкість до роздавлювання та розпадання) наведено в табл. 1.

Кількість фітосубстанції КЗПЕР у складі зразків становила 0,400 мл на одну таблетку, що дорівнює 0,038 г у перерахунку на суху речовину [10]. У результаті було отримано таблетки масою 0,34 г та діаметром 9 мм. Вагу таблетки розраховували за сухими речовинами. Також до складу таблетованої ЛФ було введено наповнювачі та як ковзну речовину кальцію стеарат у кількості 1 %. Таблетки отримували методом прямого пресування за тиску пресування 200 МПа.

Дані табл. 1 свідчать, що найбільш прийнятні показники щодо розпадання належать тест-зразкам складів, що містять Cellactose 80 та Prosolv SMCC 90 у поєднанні з Syloid XDP 3050, однак час їх розпадання перебував на верхній межі вимог, що висувають до таблеток, не вкритих оболонкою (згідно з вимогами ДФУ – не більше 15 хв) [11]. Показники плинності та пресованості із цим залишались задовільними, однак у процесі таблетування спостерігали підлипання маси до пуансонів та затирання на боковій поверхні таблеток.

З даних наукових джерел відомо, що силоїди здебільшого використовують як допоміжні речовини, які здатні запобігати прилипанню маси до пуансонів, зменшувати між ними тертя та покращувати плинність [12]. Тому було проведено випробування щодо впливу додаткової кількості Syloid XDP 3050 на процес пресування зразків № 3 та № 4, а також досліджено показники плинності експериментальних таблеток сумішей. З цієї метою до маси для таблетування додатково вводили Syloid XDP 3050 у кількості 1,0–8,0 % та визначали його вплив на зовнішній вигляд таблеток та на плинність досліджуваної маси. Отримані результати наведено на рис. 1.

Результати, зазначені на рис. 1, свідчать про те, що введення додаткової кількості Syloid XDP 3050 значно покращує плинність мас для таблетування. Найбільш прийнятні показники має склад № 3. Уведення Syloid XDP 3050 у кількості 4 % до складу маси для таблетування значно покращувало плинність, однак подальше підвищення його вмісту не призводило до значного підвищення показника плинності, а лише збільшувало масу таблетки. Тому до складу таблеток додатково було введено Syloid XDP 3050 у кількості 0,014 г.

Одержані результати дозволяють висувати про те, що силікагель Syloid XDP 3050 можна двоетапно вводити до складу суміші як глідант. За такого способу введення він значно запобігає прилипанню речовини та покращує органолептичні властивості отриманих таблеток, поверхня яких не має ознак налипання таблеткової маси до пуансонів у процесі

Склад дослідних тест-зразків та їхні фармакотехнологічні характеристики

№ п/п	Склад таблеткових мас, г	Плинність, с	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв
1	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Tablettose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	29,5±1,8	60±2,2	14,2±0,74
2	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Flowlac 100 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	28,2±1,5	54±1,8	15,4±0,72
3	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Cellactose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	26,5±1,3	70±3,1	13,7±0,74
4	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Prosolv SMCC 90 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	25,5±1,2	75±3,1	13,9±0,74
5	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Prosolv SMCC 90 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	33,5±3,0	58±2,2	16,5±0,64
6	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Tablettose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	35,2±3,0	55±1,8	15,1±0,62
7	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Flowlac 100 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	36,3±7,0	52±3,1	15,4±0,64
8	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2100 Cellactose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	32,5±7,0	65±3,1	16,3±0,74

пресування. Також Syloid XDP 3050 здатний усувати статичний заряд, що також суттєво покращує плинність таблеткової маси.

На наступному етапі, зважаючи на незадовільні показники часу розпадання, вирішили увести до складу тест-зразка розпушувальну речовину – натрій кроскармелозу як високомолекулярну сполуку гідрофільного характеру, здатну до швидкого водопоглинання та набухання зі значним збільшенням об'єму, в присутності добре розчинної речовини Prosolv SMCC 90. Було виготовлено зразки, що містять різні концентрації натрію кроскармелози від 0,5 % до 5,0 %, а саме: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 та 5,0 %.

З рис. 2 видно, що вже за наявності розпушувача в кількості 2,5 % процес розпадання таблеток значно

покращується, бо час розпадання складає близько 7 хв. За збільшення концентрації натрію кроскармелози до 3,0 % час розпадання маси зменшувався до 6 хв, однак подальше збільшення її кількості не призводило до суттєвого зменшення часу розпадання таблеток, тому вирішили ввести до складу маси для таблетування розпушувач у концентрації 3 %.

Отже, за результатами проведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень було обґрунтовано раціональний склад фармацевтичної композиції у формі таблеток під умовною назвою «Ві-бурнікор», розробленої на основі рослинної субстанції КЗПЕР та дозволених до медичного застосування допоміжних речовин, мг: КЗПЕР – 0,0380; Syloid XDP 3050 – 0,2140; Prosolv SMCC 90 – 0,0840; натрію кроскармелоза – 0,0105; кальцію стеарат – 0,0035.

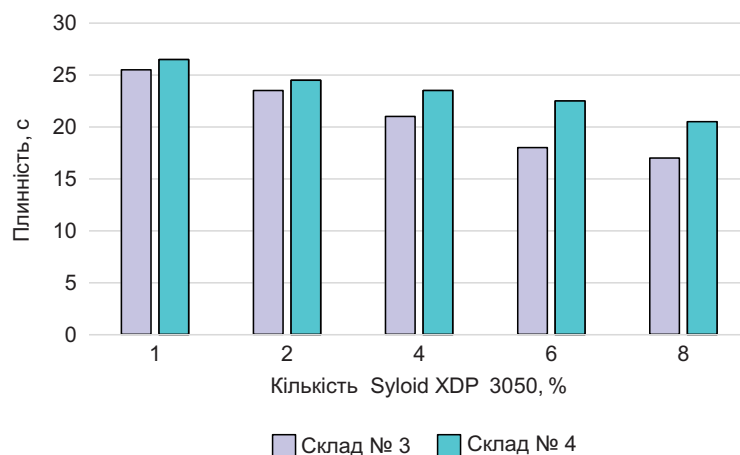


Рис. 1. Залежність плинності від кількості Syloid XDP 3050

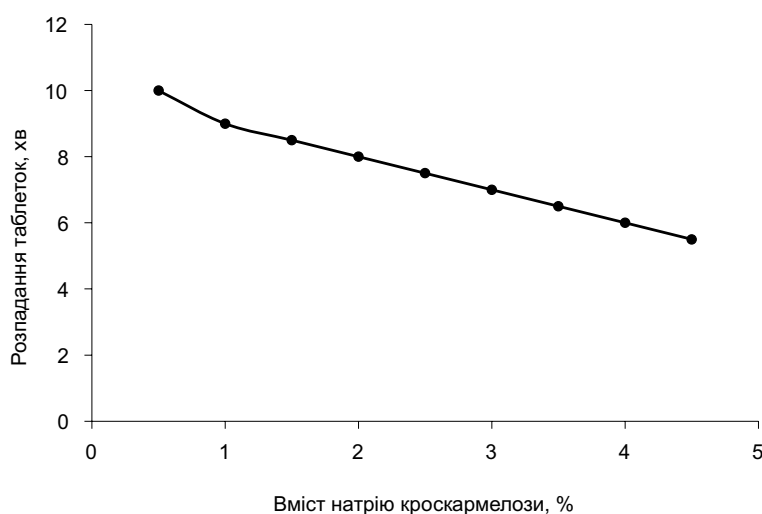


Рис. 2. Залежність розпадання таблеток від кількості натрію кроскармелози

Загальна маса таблетки за такого співвідношення активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин складає 0,35 г.

Вибираючи найбільш оптимальну технологію виробництва таблеток «Вібурнікор», зважали на фізико-хімічні та технологічні властивості АФІ та ДР, їхні кількісні характеристики у складі досліджуваного препарату, стійкість до дії факторів навколишнього середовища тощо. На основі проведених експериментальних досліджень запропоновано оптимальну технологію та порядок введення складників препарату з урахуванням технологічного обладнання.

Технологічний процес виготовлення таблеток передбачає такі стадії: підготовка сировини (просіювання та зважування сировини); отримання порошку з КЗПЕР (змішування); одержання маси для таблетування (просіювання та відважування компонентів, опудрення, додавання Syloid XDP 3050 у кількості 4 %); таблетування та знепилення; фасування та пакування таблеток (фасування таблеток у блістери, пакування блістерів у пачки та ящики).

На основі запропонованої технології розроблено технологічну блок-схему виробництва таблеток «Вібурнікор» у промислових умовах з постадійним описом технологічних стадій їх виробництва (рис. 3).

Апаратну схему технологічного процесу виготовлення таблеток «Вібурнікор», апробовану в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (м. Харків), наведено на рис. 4.

Технологічний процес одержання таблеток «Вібурнікор» складається із 7 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Технологічні серії формують відповідно до корисного об'єму змішувача. Майстер розраховує кількість інгредієнтів згідно з робочим прописом та формує необхідну кількість складників у ємності: калини звичайної плодів екстракту рідкого, Syloid XDP 3050, Prosolv SMCC 90, натрію кроскармелози та кальцію стеарату. Після зважування сировину просіюють. Збірники з отриманою просіяною сировиною маркують етикетками із зазначенням отриманої кількості сировини, номера операції та серії, дати, прізвища та ініціалів апаратника і транспортують на стадію 3 «Приготування таблеткової маси».

Стадія 2. Отримання порошку з калини звичайної плодів екстракту рідкого.

Отримання порошку проводять у змішувачі з лопатями, що обертаються. Перед завантаженням сировини у змішувач проводять контрольне зважування просіяної сировини. У ємність змішувача завантажують

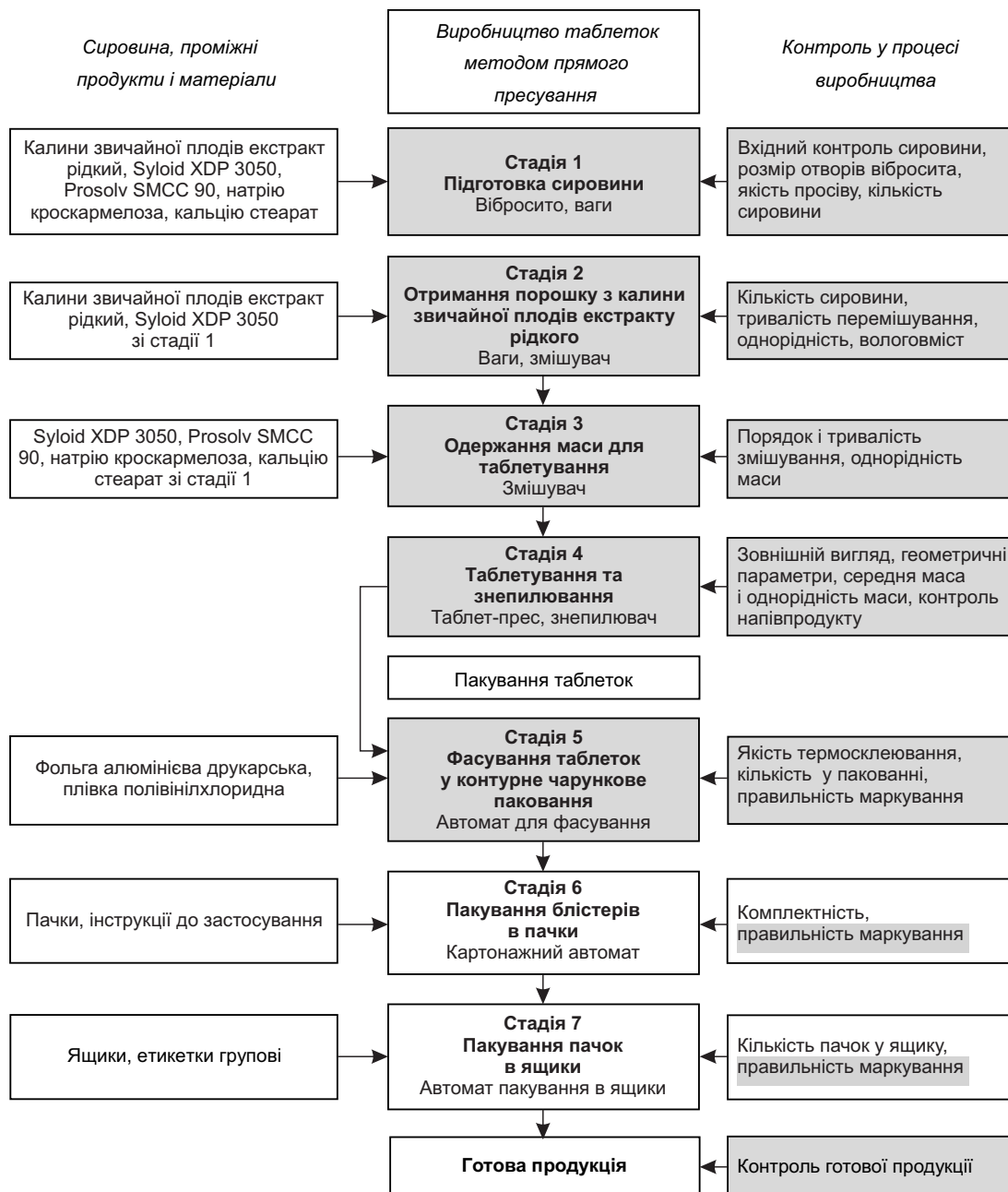


Рис. 3. Технологічна схема виробництва таблеток «Вібурнікор»

Syloid XDP 3050, на який розприскують екстракт рідкий частинами за перемішування протягом  $(30 \pm 3)$  хвилин до отримання однорідної суміші. Далі суміш вивантажують у збірник і передають на стадію 3.

Стадія 3. Одержання маси для таблетування.

У змішувач до отриманого порошку додають попередньо зважені речовини: Prosolv SMCC 90, Syloid XDP 3050, натрію кроскармелозу та кальцію стеарат. Речовини додають покроково, як прописано в нормативній документації. Під час перемішування контролюють швидкість обертання мішалки змішувача та час опудрювання. Після закінчення процесу контролер відділу контролю якості відбирає проби для аналізу. Після отримання позитивних результатів приймач маркують із зазначенням найменування суміші, номери серії, зміни, часу початку та закінчення операції, дати, прізвища та ініціалів і підпису

апаратника, майстра та транспортують на стадію 4 «Таблетування та знепилювання».

Стадія 4. Таблетування та знепилювання.

Одержану масу пресують на роторному таблетковому пресі, який, окрім пресування таблеток, проводить їх знепилювання та визначає середню масу таблетки автоматично. Масу для таблетування завантажують у бункер таблеткового пресу, у який попередньо встановлено прес-інструмент для отримання таблеток діаметром 9 мм. Необхідну масу таблетки задають на пульті керування. Далі проводять таблетування та знепилювання таблеток, які надходять у збірник. Контроль напівпродуктів проводять згідно з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями. Знепилені таблетки у збірнику передають на стадію «Фасування таблеток у контурне чарункове пакування».

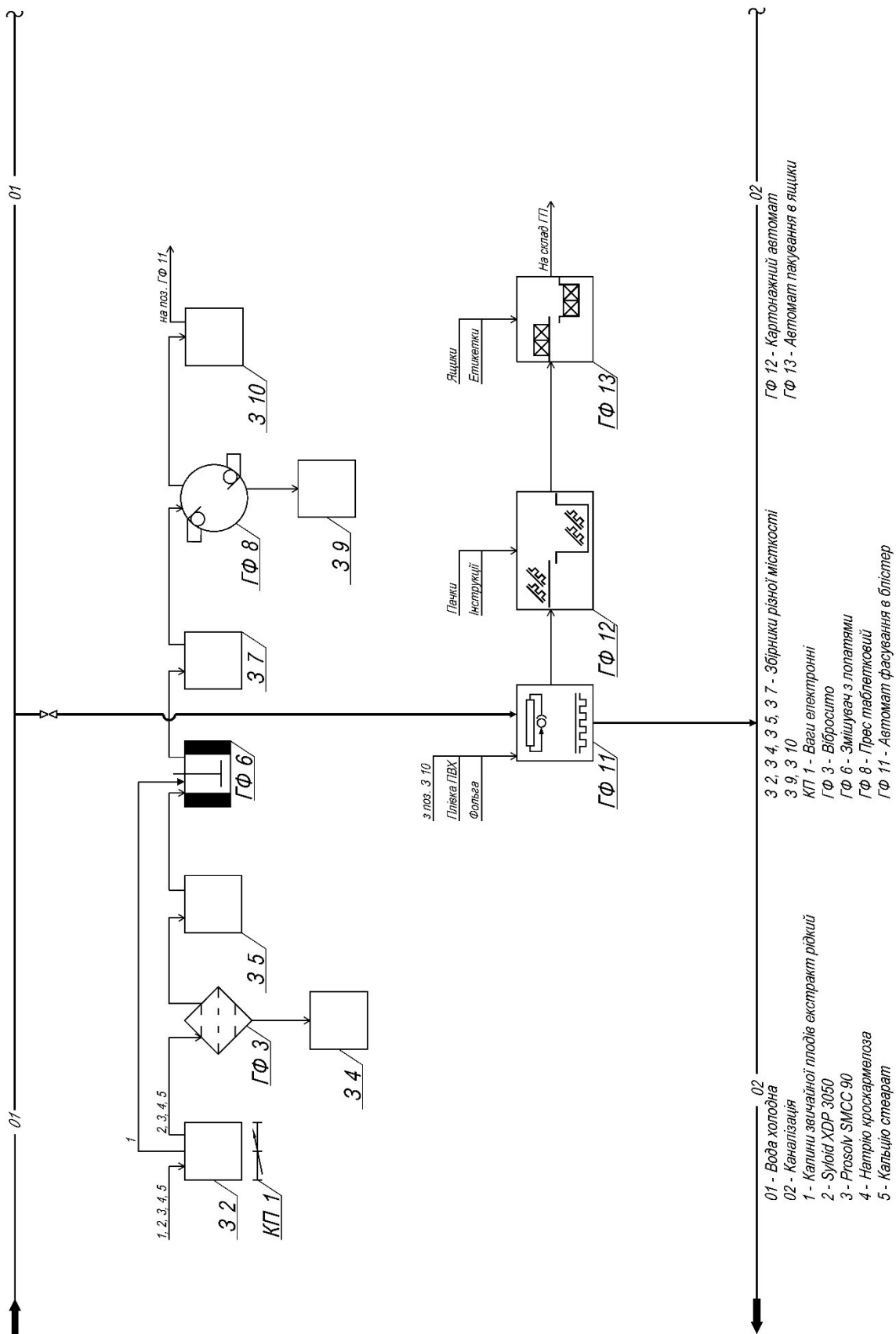


Рис. 4. Апаратурна схема виробництва таблеток «Вібурнікор» у промислових умовах

Стадія 5. Фасування таблеток у контурне чарункове пакування.

Зі збірника вивантажують таблетки у бункер блістерного автомата, встановлюють бобіни фольги алюмінієвої і плівки полівінілхлоридної. Перевіряють правильність маркування на фользі і штампі блістерної машини. Проводять фасування таблеток у контурно-чарункове пакування (блістер) по 20 штук, контролюючи кількість таблеток у блістері, температуру барабану формування комірок та термосклеювання. Отримані блістери за допомогою транспортера передають до картонажного автомата на стадію 6 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 6. Пакування блістерів у пачки.

Блістери з таблетками разом з інструкцією до використання пакують у пачки на картонажному автоматі. Із цим контролюють комплектність пачки та правильність маркування на пачці та інструкції з медичного застосування відповідно до оригінального макета. Пачки з блістерами за допомогою транспортера передають до автомата пакування пачок у ящики.

Стадія 7. Пакування пачок у ящики.

Пакування пачок відбувається автоматично в ящики з гофрокартону, на торцевий бік якого наклеюють групову етикетку.

Проводять контроль комплектності ящика.

Отриману готову продукцію передають на карантинне зберігання. Відділ контролю якості проводить повний аналіз якості отриманих зразків відповідно до вимог розробленої нормативної документації (МКЯ).

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отже, на підставі одержаних та статистично оброблених результатів проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень запропоновано раціональний склад та оптимальну технологію виробництва таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», розроблених на основі рослинної субстанції КЗПЕР методом прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, дозволених для медичного застосування: КЗПЕР, Syloid XDP 3050, Prosolv SMCC 90, натрію кроскармелоза, кальцію стеарат. Розроблено проекти технологічного регламенту з огляду на технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків).

Результати експериментальних досліджень використали для розробки блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі рослинної субстанції КЗПЕР та апаратурної схеми, апробованих в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків), а також для визначення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу у формі таблеток.

Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень щодо каліни звичайної плодів екстракту рідкого та таблеток «Вібурнікор», розроблених на його основі, для створення нових вітчизняних лікарських засобів кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1135-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
- Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 1743-1749. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306026.
- Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 42. P. 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
- Немченко А. С., Назаркіна В. М., Куриленко Ю. Є. Оцінка стану фармацевтичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання за результатами частотного аналізу призначень лікарських засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 20-26. DOI: 10.24959/sphhcj.18.120.
- The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases / L. Ciumărnean et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, 4320. DOI: 10.3390/molecules25184320.
- Thomford N., Senthilane D., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242-2251. DOI: 10.2174/092986712800229078.
- Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю : пат. на корисну модель № 150941 Україна. № у 202106958 ; заявл. 06.12.2021 ; опубл. 11.05.2022. Бюл. № 19.
- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.
- Ярошенко А. О., Шпичак О. С. Обґрунтування вибору носія для субстанції каліни звичайної плодів екстракту рідкого у складі таблеток «Вібурнікор». *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4, № 3. С. 123-131. DOI: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-123.
- Ярошенко А. О., Міщенко О. Я., Шпичак О. С. Мембраностабілізуючі властивості каліни звичайної плодів екстракту рідкого та кардіопротекторна дія таблеток на його основі. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 71-78. DOI: 10.24959/nphj.23.118.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Допов. 3. Харків : «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
- SYLOID® mesoporous silica: Multifunctional excipients. 2023 W. R. Grace & Co.-Conn. URL: <https://grace.com/products/syloid-silica/>

## REFERENCES

1. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. (2020). *The Lancet*, 396, 10258, 1135-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
2. Nascimento, B. R., Brant, L. C., Moraes, D. N., Ribeiro, A. L. (2014). Global health and cardiovascular disease. *Heart*, 100, 1743-1749. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306026.
3. Townsend, N. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*, 37, 42, 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
4. Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M., Kurylenko, Yu. Ye. (2018). Otsinka stanu farmatsevychnoi dopomohy khvorym na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya za rezultaty chasotnoho analizu pryznachen likarskykh zasobiv. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 4, 3, 20-26. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.120>.
5. Ciumărmean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ș. C., Răchișan, A. L., Negrean, V. et al. (2020). The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*, 25, 4320. doi:10.3390/molecules25184320.
6. Thomford, N., Senthebane, D., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242-2251. doi: 10.2174/092986712800229078.
7. Shpychak, O. S., Yaroshenko, A. O., Hvorost, O. P., Skrebtsova, K. S. (2006) Pat. for utility model No. 150941 Ukraine, IPC51.
8. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., Hureieva, S. M. (2008). Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii.
9. Yaroshenko, A. O., Shpychak, O. S. (2023). Justification of the choice of the carrier for the substance of viburnum opulus fruit liquid extract in the composition of tablets «Viburnikor». *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4 (3), 123-131. doi: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-123.
10. Yaroshenko, A. O., Mishchenko, O. Ya., Shpychak, O. S. (2023). Membrane-stabilizing properties of Viburnum opulus fruit liquid extract and cardioprotective effect of tablets based on it. *News of Pharmacy*, 2 (106). P. 71-78. doi: 10.24959/nphj.23.118.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopov. 3. Kharkiv.
12. SYLOID® mesoporous silica: Multifunctional excipients. 2023 W. R. Grace & Co.-Conn. Available at: <https://grace.com/products/syloid-silica/>.

## Відомості про авторів:

Ярошенко А. О., аспірантка кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [alina.yaroshenko1989@gmail.com](mailto:alina.yaroshenko1989@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Шпичак О. С., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Рубан О. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Сліпченко Г. Д., доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [galinaslipchenko@ukr.net](mailto:galinaslipchenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Безрукавий Є. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [genyab3@gmail.com](mailto:genyab3@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>

## Information about authors:

Yaroshenko A. O., postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [alina.yaroshenko1989@gmail.com](mailto:alina.yaroshenko1989@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Shpychak O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), 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](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Slipchenko G.D., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [galinaslipchenko@ukr.net](mailto:galinaslipchenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Bezrukaviy Ye. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), assistant professor of the Department of Technologies of Pharmaceutical preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [genyab3@gmail.com](mailto:genyab3@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>

Надійшла до редакції 06.12.2023 р.