

УДК 615.453.2:615.014.2:544.032.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.33>Н. Ф. Орловецька¹, О. С. Данькевич¹, Р. Г. Редькін², Є. І. Шмалій¹¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном

Мета роботи. Вивчити вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном та науково-експериментально обґрунтувати раціональну технологію порошків за утрудненими екстемпоральними прописами з урахуванням фізико-хімічних властивостей вхідних інгредієнтів та загальних правил приготування складних порошків для підвищення терміну їх використання.

Матеріали та методи. Екстемпоральна рецептура виробничих аптек м. Харкова, формування статистичної вибірки та цілеспрямований відбір екстемпоральних прописів для визначення об'єктів досліджень. Приготування модельних зразків порошків без та з додаванням аеросилу за традиційними правилами приготування складних порошків. Проведення органолептичного контролю в процесі приготування і зберігання.

Результати та їх обговорення. Експериментально обґрунтовано технологію порошків з еуфіліном за утрудненими екстемпоральними прописами з використанням в якості вологорегуляторів аеросилу двох марок. На підставі органолептичного контролю якості модельних зразків порошків було встановлено вплив різних видів аеросилу на стабільність порошків при зберіганні.

Висновки. На підставі проведених технологічних досліджень було експериментально обґрунтовано технологію порошків з еуфіліном за утрудненими екстемпоральними прописами. Проведені дослідження дозволяють рекомендувати впровадження розробленої технології порошків у роботу виробничих аптек в якості внутрішньо-аптечної заготовки.

Ключові слова: порошки; утруднені прописи; екстемпоральна рецептура; еуфілін; аеросил; стабільність

N. F. Orlovetska¹, O. S. Dankevych¹, R. G. Redkin², Ye. I. Shmalii¹¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The effect of moisture regulators on the stability of extemporaneous powders with eufilin

Aim. To study the effect of moisture regulators on the stability of extemporaneous powders with euphilin and substantiate scientifically and experimentally the rational technology of powders according to difficult extemporaneous prescriptions taking into account the physicochemical properties of the ingredients included and the general rules for the preparation of complex powders to increase their shelf-life.

Materials and methods. The extemporaneous formulation of Kharkiv production pharmacies was used; the statistical sample and the purposeful selection of extemporaneous prescriptions were made to identify the study objects. The model samples of powders without and with the addition of aerosil were prepared according to the traditional rules of preparation of complex powders. The organoleptic control in the process of preparation and storage was performed.

Results and discussion. The technology of powders with euphilin has been experimentally substantiated according to difficult extemporaneous prescriptions using two brands of aerosil as a moisture regulator. On the basis of the organoleptic quality control of model powder samples the effect of aerosil as a moisture regulator on the stability of powders during storage has been found.

Conclusions. Based on the technological studies the technology of powders with euphilin has been experimentally substantiated according to difficult extemporaneous prescriptions. The studies conducted allow us to recommend the introduction of the technology of powders developed in the work of production pharmacies as an intra-pharmaceutical preparation.

Key words: powders; difficult extemporaneous prescriptions; extemporaneous formulation; euphilin; aerosol; stability

Н. Ф. Орловецкая¹, О. С. Данькевич¹, Р. Г. Редькин², Е. И. Шмалій¹¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины² Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Влияние влагорегуляторов на стабильность экстемпоральных порошков с эуфиллином

Цель работы. Влияние влагорегуляторов на стабильность экстемпоральных порошков с эуфиллином. Научно-экспериментальное обоснование рациональной технологии порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям с учетом физико-химических свойств входящих ингредиентов и общих правил приготовления сложных порошков для повышения срока их использования.

Матеріали и методи. Экстемпоральная рецептура производственных аптек г. Харькова, формирование статистической выборки и целенаправленный отбор экстемпоральных прописей для определения объектов исследований. Приготовление модельных образцов без и с добавлением аэросила по традиционным правилам приготовления сложных порошков. Проведение органолептического контроля в процессе приготовления и хранения.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально обоснована технология порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям с использованием в качестве влагорегуляторов аэросила двух марок. На основании органолептического контроля качества модельных образцов порошков было установлено влияние различных видов аэросила на стабильность порошков при хранении.

Выводы. На основании проведенных технологических исследований было экспериментально обосновано технологию порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям. Проведенные исследования позволяют рекомендовать внедрение разработанной технологии порошков в работу производственных аптек в качестве внутриаптечной заготовки.

Ключевые слова: порошки; утрудненные прописи; экстемпоральная рецептура; эуфиллин; аэросил; стабильность

Вступ. У сучасних умовах зростає роль провізора у сфері надання фармацевтичної допомоги, яка за стандартами GPP повинна бути спрямована на інтереси пацієнта і суспільства у цілому (так званий «фокус на пацієнта») і передбачати пріоритет професійних інтересів над комерційними. Медикаментозна допомога населенню реалізується за рахунок постачання лікарських препаратів як промислового, так і аптечного виробництва. Враховуючи світові тенденції суспільної орієнтації ринкових економік, що яскраво відображається в діяльності фармацевтичних галузей майже всіх країн світу, чітко окреслена роль фармацевта як головного елемента реалізації поставлених завдань.

Серед всіх лікарських засобів на фармацевтичному ринку України порошкоподібні лікарські засоби складають вагомий сегмент, який представлений практично більшістю фармакологічних груп лікарських препаратів [1]. Завдяки своїй універсальності у використанні та враховуючи позитивні якості порошків як лікарської форми, а також їх біофармацевтичні особливості, порошки можна віднести до категорії стратегічних лікарських форм [2]. Порошки являють собою тверду лікарську форму, яка складається з одного або декількох компонентів з різними фізико-хімічними властивостями. Аналіз асортименту порошкоподібних лікарських препаратів за анатомо-терапевтично-хімічною (АТХ) класифікацією дозволив зробити висновок, що препарати, представлені на ринку України у формі порошків, мають широке розмаїття шляхів їх введення та значний спектр застосування у клінічній практиці [3].

Лікувальна або терапевтична активність будь-якого препарату обумовлена хімічною будовою лікарської речовини та її фізико-хімічними властивостями. Однак на лікувальну активність субстанції істотно впливають і «вторинні» чинники, що проявляються у направленому технологічному втручанні при приготуванні ліків. Так фізичні властивості лікарської субстанції, технологічні процеси, що використовуються під час приготування ліків, допоміжні речовини, інтегровані до складу лікарської форми, приготування оптимальної лікарської форми тощо чинять істотний вплив на біодоступність лікарських речовин і стабільність препарату у процесі їх зберігання.

Прописи екстемпоральних порошків можуть бути досить багатокомпонентними, містити речовини з різними фізико-хімічними властивостями [1]. При цьому інгредієнти порошку можуть утворювати фізичні, хімічні або фармакологічні несумісності, при яких змінюються не тільки фізико-хімічні властивості лікарської форми, але й речовини можуть взаємодіяти між собою, наслідком чого може бути часткова або повна втрата фармакологічної дії лікарського препарату. Крім того, при виготовленні порошків така взаємодія може викликати певні технологічні труднощі, що вимагає застосування особливих технологічних прийомів або додавання не вказаних у рецепті допоміжних речовин. Для порошків найчастіше утруднення пов'язані з їх відволожуванням або розплавленням, при цьому втрачається сипкість порошків. Підвищення вологості суміші спостерігається при виділенні кристалізаційної води при поєднанні у порошках кристалічних форм речовин під впливом вологості вихідних інгредієнтів, а також відносною вологості і температури повітря у приміщенні. Зволожування суміші часто супроводжується хімічними змінами у складі ліків – може спостерігатись окиснення-відновлення, гідроліз лікарських речовин тощо [2]. Однією з таких реакційноздатних АФІ є еуфілін, який випускається промисловістю у вигляді таблеток і розчину для ін'єкцій, але має обмежену кількість дозувань, що створює труднощі при виборі індивідуальної дози при його призначенні. Екстемпоральні порошки з еуфіліном дозволяють вирішити проблему оптимального дозування еуфіліну, що особливо актуально в педіатричній практиці. Але через високу реакційну здатність еуфіліну порошки з ним відволожуються і втрачають сипкість. Для їх виготовлення в аптеках необхідно вирішити питання стабільності порошків для подовження терміну їх придатності.

Мета. Вивчити вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном та науково-експериментально обґрунтувати раціональну технологію порошків за утрудненими прописями з урахуванням фізико-хімічних властивостей інгредієнтів та загальних правил приготування складних порошків з метою підвищення терміну їх придатності.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень стали екстемпоральні порошки фармакопейної якості [4],

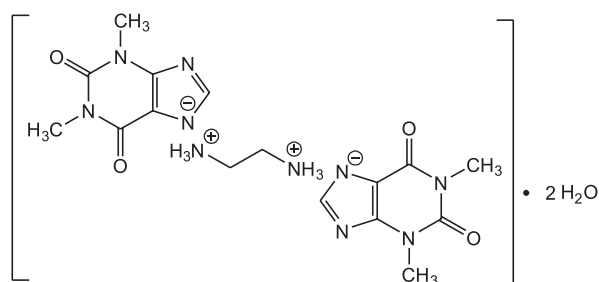


Рис. Хімічна структура молекули еуфіліну

що містять еуфілін у комбінації з іншими лікарськими речовинами.

Еуфілін (амінофілін) застосовується як спазмолітик, який діє як інгібітор фосфодіестерази, блокатор аденозинових рецепторів та активатор гістондеацетилази. Він призначений для лікування бронхолегеневих захворювань, таких як астма, хронічний бронхіт та ХОЗЛ та сприяє стимуляції центру дихання, тому застосовується і як аналептик.

Еуфілін представляє собою сіль теофіліну з 1,2-етилендіаміном у співвідношенні 2:1, що відображено і в його систематичній назві за IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) – біс (1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-2,6-діон) етан-1,2-діаміну дигідрат (рис.).

Етилендіамін покращує розчинність теофіліну, тому він краще розчиняється у воді. Еуфілін – це білі або злегка жовтуваті гранули або порошок, що має легкий аміачний запах і гіркий присмак [4, 5], розчини еуфіліну мають лужну реакцію. 1 г цього активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) розчиняється в 25 мл води з утворенням прозорого розчину, а при розчиненні 1 г у 5 мл він утворює пересичений розчин, з якого кристалізується при стоянні, але повторно розчиняється, коли додається невелика кількість етилендіаміну. Він демонструє негативний коефіцієнт розподілу октан-вода ($\log P = -0,02$ при рН 7 та 20 °С) та практично нерозчинний у спирті та в ефірі. Під впливом повітря еуфілін самовільно та поступово втрачає етилендіамін і поглинає вуглекислий газ із звільненням вільного теофіліну I. Присутність гід-

ратної води у складі солі тільки сприяє цьому процесу (схема 1).

Еуфілін гігроскопічний і з рядом лікарських речовин утворює суміші, які легко відволожуються [6]. Як видно зі схеми 1, процес розкладання еуфіліну може підсилюватися при змішуванні з іншими АФІ, які мають більш сильні кислотні властивості та витісняють теофілін як дуже слабку NH-кислоту з її етилендіамінової солі. Подальша більш глибока трансформація еуфіліну на світлі обумовлена окисненням теофіліну киснем повітря у лужному середовищі. Основним продуктом перетворення теофіліну I в реакціях із OH-радикалами переважно є 1,3-диметилурова кислота (II) [7] (схема 2).

Таким чином, внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей він обумовлює деякі труднощі при приготуванні складних порошоків [1].

При сполученні у порошок з аскорбіновою кислотою еуфілін створює лужне середовище, що сприяє окисненню аскорбату у присутності кисню повітря. Структурно аскорбінова кислота (H2A) – це цукрова кислота, γ -лактон та 1,2-ен-діол одночасно. Як слабка двоосновна кислота ($pK_{a1} = 4,25$ і $pK_{a2} = 11,79$) вона утворює моноаніон (HA⁻) при рН 4-5 з депротонізацією O(3)-H та діаніон (A²⁻) – при рН 11-12 внаслідок депротонування O(2)-H. Вона здатна до солеутворення з етилендіаміном (IV) як із сильною основою, витісняючи слабку NH-кислоту теофіліну ($pK_a = 7,82$) з її солі в еуфіліні (схема 3). В результаті обмінної реакції виділяється вода.

Очевидно, що при енолізації аскорбінової кислоти у присутності етилендіаміну утворюються продукти із посиленням *p*- π та π - π супряженням, які і дають характерне жовтувате забарвлення порошку. Також не можна виключити і подальшу конденсацію етилендіаміну з аскорбатом вже при кімнатній температурі, подібно до 1,2-дикетонів, з утворенням гетероциклічних сполук-похідних піперазину [8].

Для проведення досліджень щодо підвищення стабільності порошоків з еуфіліном нами було використано як допоміжну речовину аеросил – колоїдний мікронізований діоксид кремнію (SiO₂) – дуже легкий і пух-

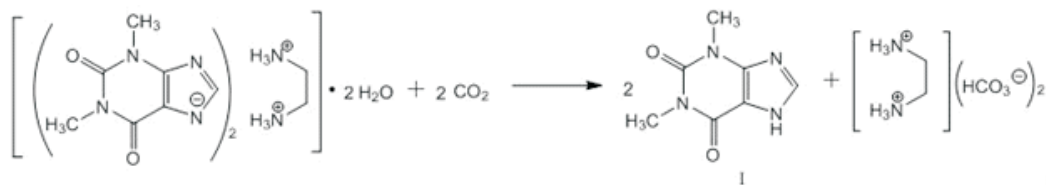


Схема. 1. Взаємодія АФІ еуфіліну з вуглекислою повітря

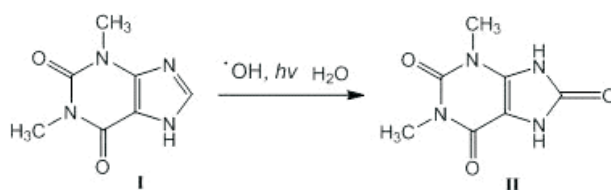


Схема. 2. Подальша деструкція АФІ еуфіліну з окисненням теофіліну

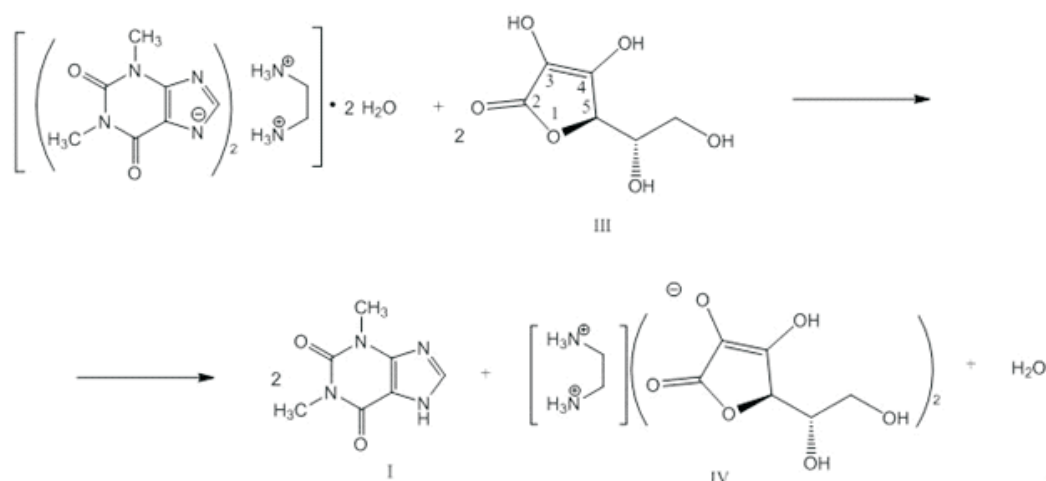


Схема 3. Взаємодія еуфіліну із аскорбіною кислотою

кий порошок з вираженими адсорбційними властивостями [5, 9]. При приготуванні порошків – гігроскопічних сумішей аеросил застосовують як вологорегулятор. Для досліджень було використано аеросил двох марок – А-380 і А-200 (з більшою і меншою питомою поверхнею відповідно).

Стабілізуюча дія аеросилу пов'язана з покриттям частинок реагуючих компонентів суміші захисним шаром аеросилу, ослабленням сил тяжіння між частинками та поглинанням надлишкової вологи, яка вивільняється при можливій хімічній взаємодії інгредієнтів порошкових сумішей. Аеросил завдяки наявності у ньому активних силанольних груп міцно утримує на поверхні часток значну кількість води, при цьому мономолекулярний шар пов'язаний з аеросилом в основному хімічно, тоді як у наступних адсорбційних шарах хімічні взаємодії поступово слабшають і адсорбція стає чисто фізичною [10].

Модельні зразки без додавання та з додаванням аеросилу готували за традиційними правилами технології складних порошків і проводили органолептичні дослідження впродовж 10 днів. Результати спостережень формулювали на основі органолептичного контролю, який полягав у оцінці зовнішнього вигляду лікарського засобу (зміни-появи кольору) та сипкості – головної вимоги до порошків [1].

Результати та їх обговорення. Для визначення об'єктів досліджень нами було проведено аналіз екстемпоральної рецептури виробничих аптек м. Харкова, була сформована статистична вибірка, яка показала, що порошки складають 10-15 % від усієї сукупності рецептури. На другому етапі було проведено аналіз рецептури складних порошків, які викликають труднощі при приготуванні. З метою зменшення статистичної вибірки проводився цілеспрямований відбір екстемпоральних прописів порошків з еуфіліном (табл. 1).

У фармацевтичній практиці відомо багато терапевтично ефективних поєднань, які прописуються у вигляді порошків, але вони не можуть бути приготовані, оскільки навіть при короткочасному зберіганні від-

вожуються з утворенням грудочок і з порушенням сипкості. Зберігання впродовж більш тривалого часу сумішей такого роду надало б можливість приготування їх в аптечній практиці.

Для подальших досліджень щодо підвищення стабільності порошків з еуфіліном із загального масиву прописів нами було вибрано два прописи – № 9 та № 13 (далі – зразки № 1 і № 2 відповідно).

Для порошкових сумішей, які відволожуються, питання про їх приготування слід вирішувати в індивідуальному порядку. У багатьох випадках можна запобігти відволожуванню порошків і зберегти їх якість в межах встановленого терміну. У обраних для дослідження прописах підвищити стабільність порошків можна за рахунок:

- виведення з пропису реакційноздатного компонента (еуфілін можна відпустити у таблетках) або заміни його на еквівалентну кількість теофіліну;
- введення до складу порошків допоміжних речовин (вологорегуляторів) [2].

Для підвищення стабільності обраних об'єктів дослідження ми вивчали вплив вологорегуляторів – аеросилу двох марок на інтенсивність вологопоглинання сумішей з еуфіліном.

Приготування модельних зразків

Зразок № 1. Для приготування порошку за традиційною технологією у ступку поміщали кислоту аскорбінову, розтирали, додавали еуфілін та перемішували до однорідності. Отриману порошкову суміш дозували, упаковували у капсули з простого паперу та залишали для спостереження.

Приготування порошків з аеросилом проводили наступним чином: у ступку поміщали пропорційну частину аеросилу, додавали кислоту аскорбінову і диспергували. Отриману суміш вибирали на капсулу. Залишок аеросилу поміщали у ступку, додавали еуфілін і подрібнювали. Потім обережно змішували з вибраною сумішшю аскорбінової кислоти з аеросилом. Дозували у паперові капсули і залишали для спостереження.

Таблиця 1

Компонентний склад порошків з еуфіліном

№	Склад	№	Склад	№	Склад
1	Еуфіліну 0,15 Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,03 Терпінгідрату Кислоти ацетилсаліцилової порівну по 0,25	2	Еуфіліну 0,15 Ефедрину гідрохлориду Папаверину гідрохлориду порівну по 0,025 Димедролу 0,03 Анальгін 0,2	3	Еуфіліну Димедролу порівну по 0,04 Ефедрину гідрохлориду 0,02 Кальцію глюконату 0,3
4	Еуфіліну 0,1 Ефедрину гідрохлориду 0,02 Димедролу 0,08 Цукру 1,0	5	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,03 Терпінгідрату 0,25	6	Еуфіліну Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,005 Глюкози 0,2
7	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду 0,02 Спазмолітину 0,03 Кофеїну-бензоат натрію 0,1 Анальгін 0,25	8	Еуфіліну 0,008 Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,02 Кислоти ацетилсаліцилової 0,2 Кальцію глюконату 0,3	9	Еуфіліну Кислоти аскорбінової порівну по 0,1
10	Еуфіліну 0,15 Кофеїну-бензоат натрію 0,1 Димедролу 0,05	11	Еуфіліну 0,15 Димедролу 0,025 Папаверину гідрохлориду 0,04 Барбамілу 0,03 Екстракту беладонни 0,015 Анальгін 0,1	12	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду 0,02 Спазмолітину 0,05 Терпінгідрату Натрію гідрокарбонату Цукру порівну по 0,3
13	Еуфіліну Кофеїну-бензоат натрію порівну по 0,1 Кислоти аскорбінової Глюкози порівну по 0,2	14	Еуфіліну 0,1 Платифіліну гідротартрату 0,002 Ефедрину гідрохлориду Папаверину гідрохлориду порівну по 0,02 Димедролу 0,05		

Зразок № 2. За традиційною технологією спочатку у ступку поміщали глюкозу, розтирали, а потім по черзі додавали кислоту аскорбінову, кофеїну-бензоат натрію та еуфілін. Суміш у ступці перемішували до однорідності, дозували, упаковували у прості капсули та залишали для спостереження.

Приготування порошків з аеросилом проводили наступним чином: у ступку поміщали пропорційну частину аеросилу, додавали глюкозу і подрібнювали. Отриману суміш вибирали зі ступки на капсулу. Після цього кожен із компонентів диспергували окремо з додаванням аеросилу у кількості, пропорційній вмісту цього компонента у суміші. Потім всі компоненти змішували в тому ж порядку, як і при виготовленні порошку без аеросилу. Отриману порошок суміш дозували, упаковували у прості капсули та залишали для спостереження.

Визначення стабільності порошків. Для встановлення впливу аеросилу на стабільність порошкових сумішей (що містять і не містять аеросил) ми візуально контролювали їх сипкість та зміну кольору у процесі зберігання. Порівняльною характеристикою був обраний ступінь пожовтіння препарату.

Отримані результати представлені у табл. 2.

З даних табл. 2 видно, що всі модельні зразки в різній мірі проявляють нестабільність. Зразки порошків за прописом № 1, приготувані традиційним способом та упаковані у прості паперові капсули, вже на третій день відволожувались, злипалися у великі шматки і втрачали сипкість, а жовтіти починали вже

через 2 години після приготування. Наявність у пропису № 2 глюкози додатково сприяє поглиннанню вологи з повітря, а присутність кофеїну-бензоату натрію (сіль слабкої кислоти та сильної основи) збільшує основність суміші. Тим самим процеси, які відбуваються у порошках, приготованих за першим прописом, спостерігаються і у другому.

При додаванні аеросилу до сумішей № 1 і № 2 пожовтіння наступало лише на 8-й день зберігання, а на 10-й день пожовтіння посилювалося. Таким чином, хоча введення аеросилу уповільнює пожовтіння сумішей еуфіліну з аскорбіновою кислотою, хімічні взаємодії у зразках не припиняються. Тому додавання аеросилу уможливило аптечне приготування таких порошків з рекомендованим терміном придатності до 7 днів.

Всі суміші з добавкою аеросилу візуально зберігали сипкість впродовж всього випробувального терміну зберігання. Така дія аеросилу дозволила припустити, що для сумішей, в яких несумісність пов'язана тільки з порушенням порошкоподібного стану, аеросил може виявитися дійсно стабілізуючим засобом. Щоб дослідити відмінність впливу різних марок аеросилу, було також приготовано модельні зразки з додаванням аеросилу марки А-200. Як і слід було очікувати, результати були аналогічними.

Механізм такого впливу аеросилу на стабільність порошкових сумішей можна пояснити його здатністю адсорбуватися на поверхні часток порошку, збільшуючи між ними дистанцію і зменшуючи сили їх взаємодії.

Вплив аеросилу на стабільність порошкових сумішей з еуфіліном при зберіганні

Зразок	Термін зберігання, днів						Сипкість
	0	2	4	6	8	10	
№ 1	+	++	+++	++++	++++	++++	Через 3 доби суміш злипається та стає несипкою
№ 1+ аеросил А-380	-	-	-	-	++	+++	Сипкість зберігається
№ 1+ аеросил А-200	-	-	-	-	++	+++	Сипкість зберігається
№ 2	-	++	+++	++++	++++	++++	Через 2 доби суміш злипається та стає несипкою
№ 2+ аеросил А-380	-	-	-	-	++	+++	Сипкість зберігається
№ 2+ аеросил А-200	-	-	-	-	++	+++	Сипкість зберігається

Примітка: «-» – суміш білого кольору; «+» – слабе пожелтіння; «++» – жовтий колір; «+++» – інтенсивний жовтий колір; «++++» – жовтий колір з відтінком бурого.

Але спостережувана нами наявність у сумішах, стабілізованих аеросилом, хімічної взаємодії (хоча й уповільненої у порівнянні із взаємодією нестабілізованих сумішей) свідчить про відсутність суцільного захисного шару аеросилу на поверхні частинок АФІ. Практично захисна дія аеросилу пов'язана, скоріш за все, як з механічною перешкодою взаємодії реагуючих частинок, так і з адсорбцією аеросилом вологи, що утворюється у процесі взаємодії компонентів суміші.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено дослідження щодо вивчення впливу аеросилу на сипкість та органолептичні показники якості порошоків з еуфіліном.

2. Встановлено, що додавання 1 % аеросилу стабілізує порошки з еуфіліном – впродовж семи днів в них не виникає хімічних або фізичних змін, що робить можливим аптечне приготування цих порошоків.

3. Експериментально обґрунтовано раціональну технологію порошоків з еуфіліном з додаванням аеросилу, яка дозволяє отримати стабільні впродовж одного тижня лікарські засоби.

Перспективним напрямком подальшої роботи є розробка технологічної інструкції для введення цих порошоків у роботу виробничих аптек в якості внутрішньоаптечної заготовки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Справочник екстемпоральной рецептуры / под ред. А. И. Тихонова. Киев : МОРИОН, 1999. 496 с.
2. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підруч. для студентів. фармацевт. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / за ред. О. І. Тихонова. 4-те, вид. випр. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2016. 536 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 14.05.2020).
4. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
5. The European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg, 2018. Vol. 6. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/> (Date of access: 12.06.2020).
6. Panda Sagar Suman, Kumar Bera Venkata Varaha Ravi, Mohanta Ganeswar. Stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of levosalbutamol sulfate and theophylline in combined dosage form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. № 49. P. 475-490. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300009 (Date of access: 12.06.2020).
7. Hydroxyl radical induced oxidation of theophylline in water: a kinetic and mechanistic study / Sunil Paul et al. *Org. Biomol. Chem*. 2014. № 12 (30) P. 5611–5620.
8. Pranab Ghosh, Rakesh Ranjan Chakraborty. Clean and Green Approach for One-pot Synthesis of Pyrazines from Ethylenediamine and 1, 2-Diketone or Its Analogues Under Neat Reaction Condition. *Letters in Organic Chemistry*. 2017. № 14. P. 566.
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
10. On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients / D. T. Tran et al. *International journal of pharmaceutics*. 2019. № 556. P. 383-394.

REFERENCES

1. Tikhonov, A. I. (Ed.). (1999). *Spravochnik ekstemporalnoi retseptury*. Kiev: MORION, 496.
2. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. G. (2016). *Aptechna tekhnolohiia likiv*. 4th ed. Vinnytsia: NovaKnyha, 536.
3. *Derzhavnyi reiestrlikars'kyh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.

4. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 1). Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 1128.
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. (2018). *The European Pharmacopoeia*. 9th ed. (Vol. 6.). Strasbourg. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/>.
6. Panda, Sagar Suman, Kumar, Bera Venkata Varaha Ravi, Mohanta, Ganeswar. (2013). Stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of levosalbutamol sulfate and theophylline in combined dosage form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, 475-490. doi: 10.1590/S1984-82502013000300009.
7. Sunil Paul, M. M., Aravind, U. K., Pramod, G., Saha, A., Aravindakumar, C. T. (2014). Hydroxyl radical induced oxidation of theophylline in water: a kinetic and mechanistic study. *Org. Biomol. Chem.*, 12 (30), 5611–5620.
8. Pranab, Ghosh, Rakesh, Ranjan Chakraborty. (2017). Clean and Green Approach for One-pot Synthesis of Pyrazines from Ethylenediamine and 1, 2-Diketone or Its Analogues Under Neat Reaction Condition. *Letters in Organic Chemistry*, 14, 566.
9. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnologii likiv*. Kharkiv: Zoloti storinky, 28-72, 117-516.
10. Tran, D. T., Majerová, D., Veselý, M., Kulaviak, L., Ruzicka, M. C., Zámstný, P. (2019). On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients. *International journal of pharmaceutics*, 556, 383-394.

Відомості про авторів:

Орловецька Н. Ф., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Данькевич О. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: os-dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Редькін Р. Г., кандидат фармац. наук, доцент кафедри загальної практики сімейної медицини з курсом фармакології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Шмалій Є. І., студентка 3 курсу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shmalylena@gmail.com

Information about authors:

Orlovetska N. F., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Dankevych O. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: os.dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Redkin R. G., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice of Family Medicine with a course of pharmacology, V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Shmalii E. I., 3rd year student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shmalylena@gmail.com

Сведения об авторах:

Орловецкая Н.Ф., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Данькевич О. С., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: os.dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Редькин Р. Г., кандидат фармац. наук, доцент кафедры общей практики семейной медицины с курсом фармакологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Шмалий Е. И., студентка 3 курса, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: shmalylena@gmail.com

Надійшла до редакції 08.05.2020 р.