



Розробка оптимального складу таблеток із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом.

Повідомлення 1. Вивчення впливу допоміжних речовин на насипну густину, насипну густину після усадки, текучість і кут природного укосу порошкових мас

Р. О. Щербина ^{id}*E,F, О. В. Хромильова ^{id}A-D, Г. Р. Німенко ^{id}B-D, В. О. Саліонов ^{id}E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Фармацевтична промисловість постійно вдосконалюється, щоб відповідати потребам сучасного суспільства у високоякісних лікарських засобах. Один зі шляхів розвитку – пошук нових технологій для виготовлення таблетованих форм, що відповідають сучасним стандартам якості. Важливим етапом є визначення оптимальних допоміжних речовин, що максимально зберігають фармакологічну активність діючої речовини. Дослідження впливу різних допоміжних речовин на процес пресування таблеток є ключовим у цьому аспекті. Доцільним є вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток із калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом, оскільки субстанція має виражені гепатопротекторні й антиоксидантні властивості.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом, отриманих методом прямого пресування.

Матеріали і методи. Діюча речовина – калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, допоміжні речовини (на основі мікрокристалічної целюлози, гранульованих цукрів, ковзні, змащувальні речовини). Перевірили порошкові суміші на насипну густину, насипну густину після ущільнення, текучість і кут природного укосу. Пресували таблетки методом прямого пресування. Досліджено вплив допоміжних речовин на процес пресування.

Результати. У результаті досліджень встановили, що порошкова маса 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату калію та допоміжних речовин характеризувалася хорошими фармако-технологічними показниками – насипною густиною і насипною густиною після ущільнення, текучістю і кутом природного укосу. Далі у процесі таблетування підтверджено, що порошкова маса має задовільні властивості. Майже у всіх серіях експерименту процес пресування таблеток перебігав нормально, матриця рівномірно заповнена, але сила виштовхування таблеток із матриці різна.

Висновки. Для розроблення складу й технології нового таблетованого лікарського засобу, що містить калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, досліджено 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, змащувальні речовини). Це дало змогу визначити оптимальні допоміжні речовини, що відповідають усім фармако-технологічним вимогам, що висуває ДФУ до таблеток.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, фармако-технологічні показники, таблетована лікарська форма, пряме пресування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 2(45). С. 144-149

Development of the optimal composition of tablets with the active substance potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. Message 1. Study of the effect of auxiliary substances on bulk density, bulk density after shrinkage, fluidity and angle of natural slope of powder masses

R. O. Shcherbyna, O. V. Khromylova, H. R. Nimenko, V. O. Salionov

The pharmaceutical industry continually evolves to meet the demands of modern society for high-quality medications. One avenue of this advancement involves exploring new technologies for manufacturing tablet formulations that adhere to contemporary quality standards.

ARTICLE INFO



UDC 615.31'792:615.453.6].014
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.2.300704

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(2):144-149

Keywords: 1,2,4-triazole, pharmaco-technological indicators, tablet, dosage form, direct pressing.

*E-mail: rscherbyna@gmail.com

Received: 27.03.2024 // Revised: 15.04.2024 // Accepted: 18.04.2024

An integral aspect of this process is the careful selection of optimal excipients that preserve the pharmacological activity of the active substance to the greatest extent possible. Investigating the impact of various excipients on the tablet compression process is pivotal to addressing this challenge. Therefore, the study of the influence of excipients on the pharmaco-technological properties of tablets with potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate is an important aspect, so as this substance has pronounced hepatoprotective and antioxidant properties.

The aim of the work was to study the effect of excipients on the pharmaco-technological parameters of tablets with the active ingredient potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate obtained by the method direct pressing.

Materials and methods. Active substance – potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, auxiliary substances (excipients based on microcrystalline cellulose, auxiliary substances based on granulated sugars, lubricants, lubricants). The powder mixtures were checked for bulk density, bulk density after compaction, flowability and angle of natural slope. The tablets were pressed by the direct pressing method. The effect of auxiliary substances on the pressing process was studied.

Results. The conducted studies show that the powder mass of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and auxiliary substances was characterized by good pharmaco-technological indicators – bulk density and bulk density after compaction, fluidity and angle of natural slope. Further, during the tableting process, it was confirmed that the powder mass has satisfactory properties. In almost all series of experiments, the process of pressing the tablets took place without difficulties, the matrix was evenly filled, but the force of pushing the tablets out of the matrix was different.

Conclusions. The study involving 16 excipients, including fillers, disintegrants, and lubricants to develop the composition and technology was conducted of a new tablet medicine containing potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. This comprehensive examination enabled us to identify the optimal auxiliary substances that fulfill all the pharmaco-technological requirements stipulated by the State Pharmacopoeia of Ukraine for tablet formulations.

Keywords: 1,2,4-triazole, pharmaco-technological indicators, tablet, dosage form, direct pressing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(2):144-149

Фармацевтична промисловість постійно розвивається для задоволення потреб сучасного суспільства у високоякісних та ефективних лікарських засобах [1,2]. Один зі шляхів розвитку – пошук нових технологій і складів для виготовлення таблетованих форм лікарських засобів, які б максимально відповідали сучасним стандартами якості та безпеки [3,4].

У цьому контексті особливу актуальність має дослідження впливу допоміжних речовин (ДР) на фармако-технологічні показники таблеток із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом.

Фармацевтичні параметри цієї субстанції вже наведено у фаховій літературі [5]. Так, вона має виражені гепатопротекторні [6,7,8,9] й антиоксидантні властивості [10]. Це свідчить про її потенційну ефективність під час лікування гепатитів різної етіології та оксидативного стресу.

Важливий етап під час розроблення нових лікарських форм – вибір оптимальних допоміжних речовин [11], що не лише забезпечують необхідні фармако-технологічні показники, але й максимально зберігають фармакологічну активність діючої речовини [12]. Дослідження впливу різних допоміжних речовин на процес пресування таблеток є ключовим у цьому аспекті [11,14].

Отже, доцільним є дослідження впливу різних допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості виготовлення таблеток із калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом, оскільки це може сприяти надалі створенню потенційного лікарського засобу.

Мета роботи

Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток із діючою речовиною калій

2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом, отриманих методом прямого пресування.

Матеріали і методи дослідження

Під час створення таблеток із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом враховували її фізико-хімічні й технологічні властивості. Вивчали форму та розміри часток методом електронної мікроскопії за допомогою комп'ютерної програми Inter Video WinDVR.

У результаті дослідження встановили, що субстанція калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат – полідисперсний кристалічний порошок у вигляді пластинчастих багатогранників та їх фрагментів. Фракція, що домінує, – ізодіаметричні частинки неправильної форми; середнє значення ширини часток становить 170 мкм, середня довжина часток порошку – 238 мкм (рис. 1).

Результати дослідження фізико-хімічних і фармако-технологічних показників субстанцій калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату дають змогу прогнозувати, а надалі й підтвердити можливість отримання таблеток саме методом прямого пресування.

Для одержання таблеток особливу увагу необхідно приділити визначенню раціональних ДР, що використовують під час прямого пресування, зокрема допоміжним речовинам на основі мікрокристалічної целюлози, цукру-піску, ковзним, змашувальним речовинам [12]. ДР мають забезпечувати певні фармако-технологічні показники, що Державна фармакопея України (ДФУ) регламентує для таблеток [15].

Під час роботи досліджено чотири групи ДР. У таблиці 1 наведено фактори та їхні рівні.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, досліджені під час розробки таблеток

Фактори	Рівні факторів
A – допоміжні речовини на основі мікрочастинкової целюлози	a_1 – МКЦ 101 a_2 – просолв 90 a_3 – МКЦ 301 a_4 – МКЦ 200
B – допоміжні речовини на основі гранульованих цукрів	b_1 – манітол 200 b_2 – лактоза моногідрат b_3 – манітол 505 b_4 – цукор компрі М
C – ковзні речовини	c_1 – крохмаль картопляний c_2 – аеросил c_3 – тальк c_4 – неусилін УС 2
D – змащувальні речовини	d_1 – магнію стеарат d_2 – кислота стеаринова d_3 – кальцію стеарат d_4 – ПЕГ 4000

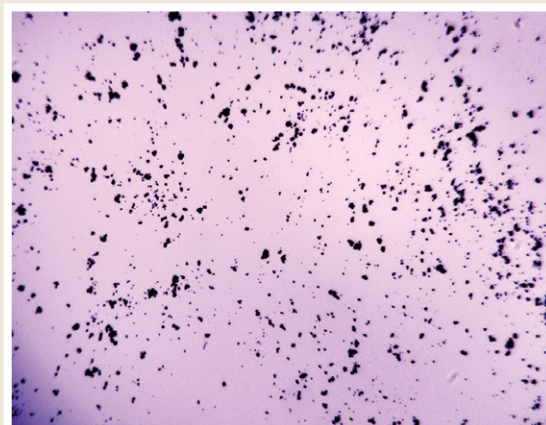


Рис. 1. Мікрофотографія порошку субстанції калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (масштаб 1 : 400).

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових сумішей і таблеток із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом

№	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	0,40	0,43	0,53	0,51	3,11	2,9	27	29	5	4
2	a_1	b_2	c_2	d_4	0,45	0,47	0,51	0,53	2,32	2,34	23,5	24	4	3
3	a_1	b_3	c_3	d_2	0,55	0,53	0,72	0,71	5,32	5,29	35	33	4	4
4	a_1	b_4	c_4	d_3	0,51	0,53	0,62	0,61	1,5	1,52	25	26	4	4
5	a_2	b_1	c_2	d_3	0,37	0,38	0,51	0,52	5,66	5,64	32	31	3	4
6	a_2	b_2	c_1	d_2	0,55	0,54	0,65	0,64	1,08	1,1	20,5	21	5	4
7	a_2	b_3	c_4	d_4	0,48	0,49	0,69	0,68	4,63	4,61	39	38	3	3
8	a_2	b_4	c_3	d_1	0,55	0,53	0,72	0,71	1,99	1,97	37	35	4	4
9	a_3	b_1	c_3	d_4	0,45	0,46	0,65	0,63	5,36	5,34	27,5	28	3	3
10	a_3	b_2	c_4	d_1	0,48	0,46	0,69	0,67	2,56	2,58	34	32	4	5
11	a_3	b_3	c_1	d_3	0,51	0,49	0,68	0,69	2,53	2,51	36	35	5	4
12	a_3	b_4	c_2	d_2	0,44	0,43	0,6	0,58	3,16	3,14	31,5	31	4	4
13	a_4	b_1	c_4	d_2	0,44	0,46	0,60	0,61	3,03	3,01	39	37	5	4
14	a_4	b_2	c_3	d_3	0,51	0,50	0,72	0,73	3,32	3,29	36	34	4	4
15	a_4	b_3	c_2	d_1	0,45	0,43	0,60	0,62	3,75	3,72	28,5	29	4	3
16	a_4	b_4	c_1	d_4	0,45	0,44	0,72	0,74	2,56	2,54	29,5	30	3	3

y_1 і y_1' : вільна насипна густина першої та другої серії відповідно, г, см³; y_2 і y_2' : насипна густина порошоків після ущільнення першої та другої серії відповідно, г, см³; y_3 і y_3' : текучість порошкових мас першої та другої серії відповідно, 100 г/с; y_4 і y_4' : кут природного укусу порошоків мас першої та другої серії відповідно, град.; y_5 і y_5' : процес пресування таблеток першої та другої серії відповідно, бал.

Під час дослідження використали сертифіковані ДР вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Таблетки з діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом готували за класичною схемою, яку використовують для отримання таблеток методом прямого пресування.

Для вивчення чотирьох якісних факторів використали греко-латинський квадрат 4×4 (табл. 2) [13,14].

Для дослідження чотирьох показників якості порошоків суміші діючої та допоміжних речовин готують за загальними правилами змішування порошоків. Перевіряли

порошкові суміші на насипну густина, насипну густина після ущільнення, текучість і кут природного укусу [15]. Пресування таблеток виконали на лабораторному таблетопресі.

Результати

Виготовлено 16 серій таблеткових мас із діючою речовиною калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом у лабораторних умовах. Дослідження здійснили у двох повторях згідно з

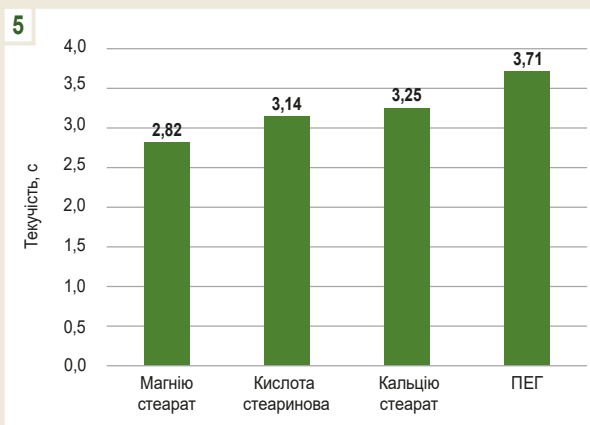
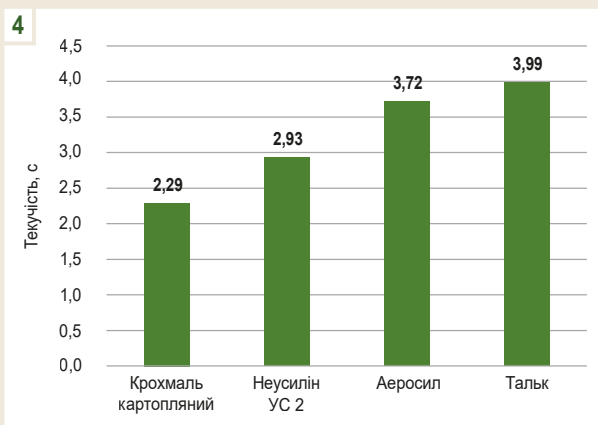
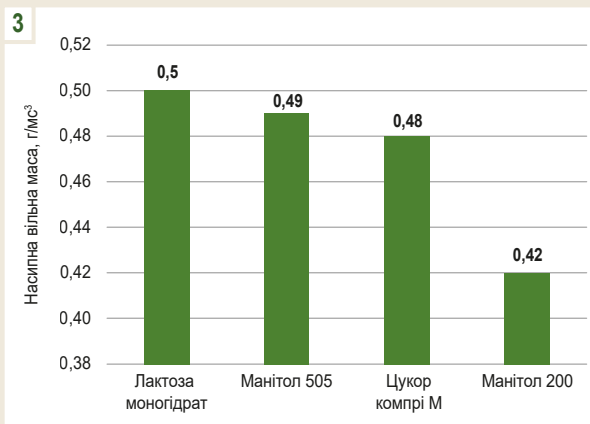
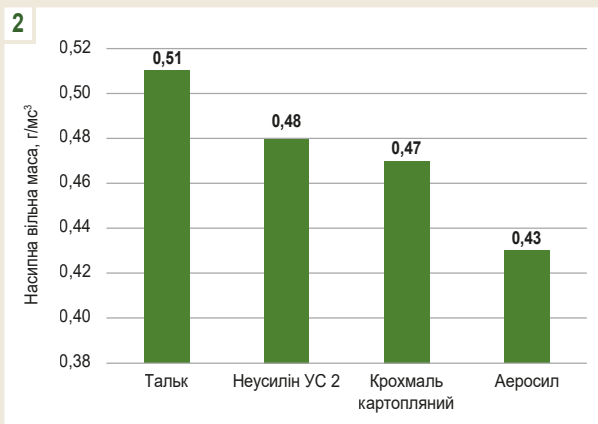


Рис. 2. Вплив фактора С на насипну густану.

Рис. 3. Вплив фактора В (зразків цукрів) на насипну густану.

Рис. 4. Вплив природи ковзних речовин на текучість порошкових мас.

Рис. 5. Вплив природи змащувальних речовин на текучість порошкових мас.

планом 4×4 греко-латинського квадрата [13,14]. У таблиці 2 наведено матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеткових мас.

Дисперсійний аналіз насипної густини показав, що фактори А і D не були статистично значущими. На рис. 2 наведено вплив фактора С на насипну густану. Допоміжні речовини, що вивчали, за впливом на насипну густану порошоків можна розташувати в такому порядку: тальк > неусилін УС 2 > крохмаль картопляний > аеросил. Втім, за даними рис. 2, суттєвої різниці за впливом допоміжних речовин на вільну насипну густану досліджених порошоків немає.

Далі розглянули вплив фактора В (зразків цукрів) на насипну густану. Результати вивчення впливу цього фактора наведено на рис. 3. Встановили, що ДР за впливом на вільну насипну густану порошоків можна розмістити в такому порядку: лактоза моногідрат > манітол 505 > цукор компрі М > манітол 200.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав: усі вивчені фактори статистично не відрізнялися за впливом на насипну масу порошкових мас після ущільнення. Тобто при використанні будь-якої з 16 вивчених

ДР отримали зiставні показники насипної маси після ущільнення. Приготовані порошкові маси дослідили на текучість. Визначили, що на неї впливають такі фактори: $D > C$; вплив факторів А і В статистично не відрізнявся.

Вплив природи ковзних речовин на текучість порошкових мас наведено на рис. 4. За впливом зразків ковзних речовин їх можна розташувати в такому порядку: крохмаль картопляний > неусилін УС 2 > аеросил > тальк.

Вплив природи змащувальних речовин на текучість порошкових мас наведено на рис. 5. Вивчені допоміжні речовини за впливом на текучість порошкових мас можна розмістити в такій послідовності: магнію стеарат > кислота стеаринова > кальцію стеарат > ПЕГ.

Вплив природи ковзних речовин на кут природного укусу наведено на рис. 6. Виявили, що найнижче значення кута природного укусу одержали при використанні крохмалю картопляного, якому дещо поступається аеросил. При використанні тальку та неусиліну УС 2 значення кута природного укусу порошкових мас погіршується.

На рис. 7 наведено вплив дії фактора В. У результаті аналізу даних встановили, що лідером серед цукрів вия-

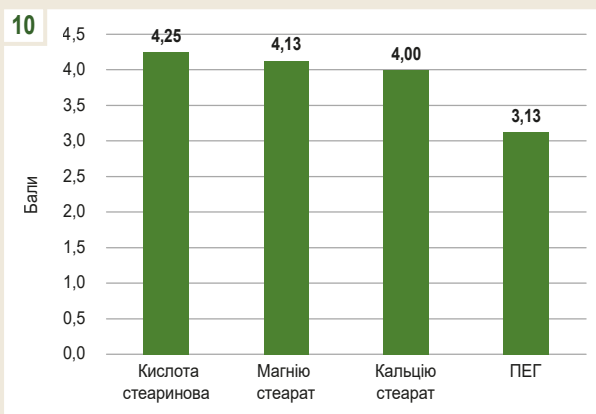
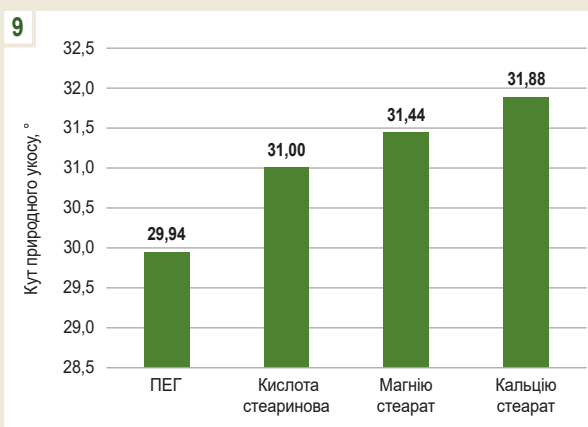
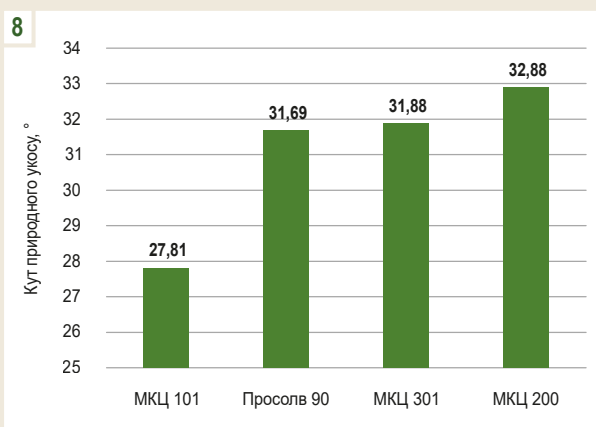
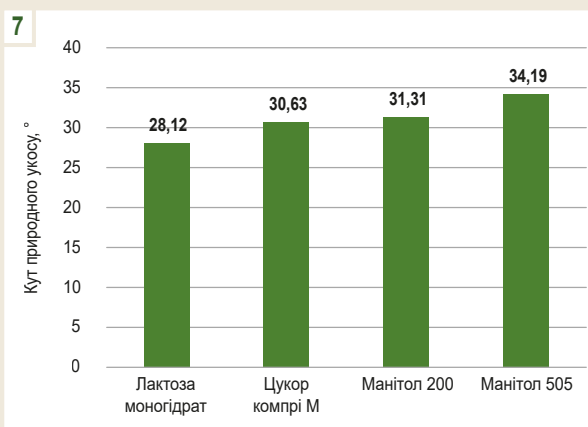
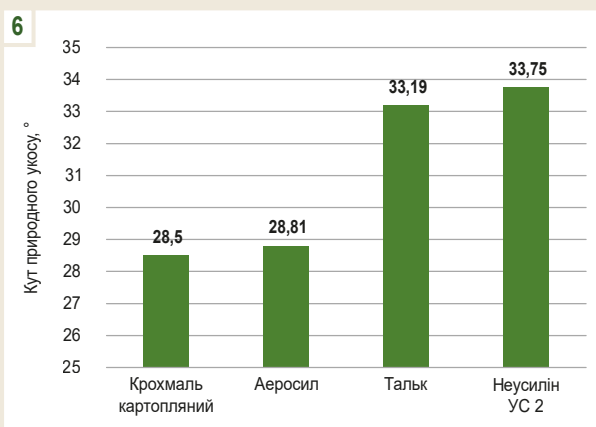


Рис. 6. Вплив природи ковзних речовин на кут природного укоси маси для таблетування.

Рис. 7. Вплив допоміжних речовин на основі гранульованих цукрів на кут природного укоси.

Рис. 8. Вплив природи допоміжних речовин на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного укоси.

Рис. 9. Вплив природи змащувальних речовин на кут природного укоси.

Рис. 10. Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування.

вилася лактоза моногідрат. Визначили її невелику перевагу над цукром компрі М, манітолом 200 та манітолом 505.

На рис. 8 наведено результати дослідження впливу природи ДР на основі мікрокристалічної целюлози на кут природного укоси. Виявили, що найкращий результат отримали в разі використання МКЦ 101. Крім того, серії, в яких вивчали просолв 90, МКЦ 301 та МКЦ 200, незначущо відрізнялися за впливом на кут природного укоси та були гіршими. Вплив природи змащувальних речовин на кут природного укоси наведено на рис. 9.

При таблетуванні на лабораторній таблетковій машині статистично значущим виявився фактор D (змащувальні речовини). Вплив природи змащувальних речовин на процес пресування наведено на рис. 10.

Найкращий перебіг процес пресування таблеток мав у разі використання як розпушувача кислоти стеаринової, якій дещо поступаються магнію стеарат і кальцію стеарат, суттєво поступається ПЕГ.

Обговорення

У результаті дослідження встановлено, що порошкова маса калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату і допоміжних речовин за багатьма відгукками характеризується хорошими фармако-технологічними показниками (насіпна густина і насіпна густина після ущільнення, текучість і кут природного укоси). Задовільні властивості порошкових мас підтверджені

процесом пресування таблеток. Майже у всіх серіях експерименту процес пресування таблеток перебігав нормально, матриця рівномірно заповнена, але сила виштовхування таблеток із матриці різна.

Висновки

1. Здійснили морфометричні дослідження субстанцій калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.

2. Для отримання нового лікарського засобу, що містить калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, у формі таблеток дослідили 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, ковзні, змашувальні речовини). Визначили оптимальні допоміжні речовини, що забезпечували всі фармако-технологічні показники, які регламентує ДФУ для таблетованої лікарської форми.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу різних допоміжних речовин на процес пресування таблеток є ключовим у вирішенні проблеми розроблення лікарської форми. Наступні дослідження, спрямовані на вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток з калій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатом, є перспективним напрямом, оскільки ця субстанція характеризується гепатопротекторними й антиоксидантними властивостями.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азаетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азаетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів», держреєстрація № 0123U103937 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Щербина Р. О., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9742-0284

Хромильова О. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5274-9676

Німенко Г. Р., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6486-5113

Саліонов В. О., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4914-0509

Information about the authors:

Shcherbina R. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

Nimenko H. R., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Salionov V. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Barrett JS. Phases of drug development and drug development paradigms. In: Fundamentals of Drug Development [Internet]. 2022. p. 79-100. doi: 10.1002/9781119913276.ch5
- Biala G, Kedzierska E, Kruk-Slomka M, Orzelska-Gorka J, Hmaidan S, Skrok A, et al. Research in the field of drug design and development. *Pharmaceuticals*. 2023 Sept 11; 16(9):1283. doi: 10.3390/ph16091283
- Abaci A, Gedeon C, Kuna A, Guvendiren M. Additive manufacturing of oral tablets: Technologies, materials and printed tablets. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):156. doi: 10.3390/pharmaceutics13020156
- Tovey G. *Pharmaceutical formulation: The Science and Technology of dosage forms*. London, UK: Royal Society of Chemistry; 2018. doi: 10.1039/9781782620402
- Shcherbina R. An investigation of the pharmacokinetics and potential metabolites of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)thio)acetate on rats. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020;44(2):233-41. doi: 10.33483/jfpanu.681611
- Vashchuk Y, Shcherbina R, Parchenko V, Bushueva I, Gutyj B, Fotina H, et al. Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020;44(1):1-17. doi: 10.33483/jfpanu.567757
- Shcherbina R, Vashchuk Y. The research of 1,2,4-triazole derivatives hepatoprotective activity under tetracycline and infectious hepatitis. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2019;43(2):135-46. doi: 10.33483/jfpau.487173
- Shcherbina RO, Vashchuk YV. Histological study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(3):404-12. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.130488
- Shcherbina RO, Samura TO, Kyrychko BP, Zvenihorodska TV, Hyrenko IV. The research of ammonium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-177) influence on biochemical indices in rats blood under hepatitis initiated by tetrachloride methane. *Zaporozhye medical journal*. 2017;19(6):819-22. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.115304
- Shcherbina RO, Panasenko OI, Knysch YH. [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids]. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2016;(1):37-48. Ukrainian. doi: 10.24959/ubphj.16.7
- Walker GM, Holland CR, Ahmad MMN, Craig DQM. Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. *Chemical Engineering Science*. 2005;60(14):3867-77. doi: 10.1016/j.ces.2005.02.007
- Pertsev IM, Dmytrievskiy DI, Rybachuk VD, Khomenko VM, Hudzenko OP, Kotenko OM, et al. Dopomizhni rechovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist [Excipients in drug technology: influence on technological, consumer, economical characteristics and therapeutic effective-ness]. Kharkiv: Zoloti storinky; 2010. Ukrainian.
- Hroshovy TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva CM. Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment in pharmacy]. Ternopil: Ukrmedknyha; 2008. Ukrainian.
- Hroshovy TA, Beley NM, Kucherenko LI, Vasenda MM, Markiv NV, Tryhubchak OV, et al. [Optimization of technological processes of drugs creation by means of mathematical planning of experiment]. *Farmatsevtichnyi chasopys*. 2007;(1):21-9. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/3107>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Vol. 1. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.