

УДК 615.453.6.014.615.323:547.466.22:577.122.387

Ірина ДАВИДОВА

здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (irinapavlovska@gmail.com)

ORCID: 0009-00024889-187X

Олена РУБАН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (Ruban_elen@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2456-8210

Галина СЛІПЧЕНКО

доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5494-335X

Інна КОВАЛЕВСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (i.kovalevska@niph.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5610-8334

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-100

Бібліографічний опис статті: Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ L-ТРИПТОФАНУ, ГЛІЦИНУ ТА СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПІВОНІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ

Актуальність. Порушення діяльності ЦНС є досить поширеною проблемою в сучасному світі. Підвищена тривожність, емоційні перенавантаження, хронічний стрес та депресія супроводжують людство сьогодні кожен день. Люди все частіше звертаються до лікарських засобів, щоб впоратися з цими станами. Для подолання проблем, пов'язаних з порушенням діяльності ЦНС, використовують синтетичні препарати та препарати з рослинними екстрактами.

Мета. Провести фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів з метою розробки складу та технології твердої лікарської форми – таблеток сублінгвальних для корекції порушень діяльності ЦНС.

Матеріали та методи. Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) досліджували за такими показниками, як кристалографічні показники, фракційний склад, вологосорбційні властивості, текучість, кут природнього укосу, насипна густина до та після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, спресовуваність.

Результати. Кристалографічні дослідження надали змогу передбачити незадовільні показники текучості. За результатами фармакотехнологічних досліджень встановлено, що амінокислоти мають незадовільну текучість, децю кращі показники має півонії екстракт сухий. Досліджувані АФІ мають високі вологосорбційні властивості та потребують введення відповідних допоміжних речовин.

Висновки. Результати проведених досліджень дозволяють прогнозувати необхідність проведення процесу гранулювання при отриманні таблеткової маси та додавання допоміжних речовин з групи вологорегуляторів при створенні таблеток сублінгвальних.

Ключові слова: фармакотехнологічні, фізико-хімічні дослідження, гліцин, L-триптофан, екстракт півонії, тверда лікарська форма, сублінгвальні таблетки.

Iryna DAVYDOVA

PhD student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (irinapavlockaya@gmail.com)

Olena RUBAN

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor; head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (Ruban_elen@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-2456-8210

Halyna SLIPCHENKO

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), assistant professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-5494-335X

Inna KOVALEVSKA

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (i.kovalevska@nuph.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-5610-8334

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-100

To cite this article: Davydova I., Ruban O., Slipchenko H., Kovalevska I. (2023). Doslidzhennya fiziko-himichnih ta farmakotekhnologichnih pokaznikiv L-tryptofanu, glicinu ta suhogo ekstraktu pivoniyi pri rozrobci tabletok sublingvalnih [Research of physicochemical and pharmacotechnological parameters of L-tryptophan, glycine and dry peony extract in the development of sublingual tablets]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

RESEARCH OF PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PARAMETERS OF L-TRYPTOPHAN, GLYCINE AND DRY PEONY EXTRACT IN THE DEVELOPMENT OF SUBLINGUAL TABLETS

Actuality. CNS disorders are a fairly common problem in the modern world. Increased anxiety, emotional overload, chronic stress and depression accompany humanity every day. People are increasingly turning to medications to cope with these conditions. Synthetic drugs and drugs with plant extracts are used to overcome the problems associated with CNS disorders.

Aim. To carry out physicochemical and pharmacotechnological studies of active pharmaceutical ingredients in order to develop the composition and technology of a solid dosage form - sublingual tablets for the correction of CNS disorders.

Materials and methods. The active pharmaceutical ingredients (APIs) were studied for such parameters as crystallographic parameters, fractional composition, moisture absorption properties, fluidity, angle of natural slope, bulk density before and after shrinkage, Carr's index, Gausner's coefficient, compressibility.

Results. Crystallographic studies made it possible to predict unsatisfactory fluidity characteristics. According to the results of pharmacotechnological studies, it was found that amino acids have unsatisfactory fluidity, with slightly better performance of peony extract. The studied APIs have high moisture adsorption properties and require the introduction of appropriate excipients.

Conclusions. The results of the studies allow us to predict the need for a granulation process in the preparation of tablet mass and the addition of excipients from the group of moisture regulators in the creation of sublingual tablets.

Key words: pharmacotechnological, physicochemical studies, glycine, L-tryptophan, peony extract, solid dosage form, sublingual tablets.

Вступ. Актуальність. Порушення нервової системи є досить розповсюдженими розладами. Швидше за все, причина такої поширеності полягає в шаленому ритмі сучасного життя людини, у постійній дратівливості і нервозності. Кожна восьма людина у світі має психічні розлади. На тлі пандемії COVID-19 кількість людей, які страждають на тривожні та депресивні розлади, значно зросла. За попередніми оцінками, лише за рік поширеність тривожних і серйозних депресивних розладів збільшилася

на 28% і з кожним роком кількість зростає та набуває розповсюдження і зараз, під час російської агресії. За даними МОЗ України, психологічні наслідки війни, зокрема і посттравматичний стресовий розлад, позначатимуться на психічному стані українців ще, принаймні 7–10 років після закінчення війни.

Існує ряд ефективних методів психологічної допомоги, на додаток до яких, залежно від віку пацієнта та ступеня тяжкості тривожного розладу, призначається медикаментозне лікування. До таких

лікарських засобів можна віднести препарати на основі амінокислот та рослинних екстрактів.

За літературними даними, встановлено, що амінокислоти, такі як гліцин та триптофан, є перспективними АФІ у складі препаратів для корекції станів, пов'язаних з впливом хронічного стресу. Гліцин зменшує психоемоційне напруження, агресивність, конфліктність, підвищує соціальну адаптацію, поліпшує настрій, нормалізує засинання та сон, підвищує розумову працездатність. Триптофан, як попередник серотоніну, виявляє антидепресивну дію, сприяє зняттю тривожного стану, гіперактивності, нав'язливих станів, покращує засинання та нормалізує сон.

Серед лікарських рослин особливу увагу привертає півонія, екстракт якої, за даними літератури, завдяки багатому хімічному складу проявляє седативну, спазмолітичну та протисудомну дію.

Мета роботи. Проведення фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень з метою розробки складу та технології виробництва твердої лікарської форми – таблеток сублінгвальних для лікування порушень діяльності ЦНС.

Матеріали та методи дослідження. В якості АФІ досліджували: гліцин, L-триптофан, півонії екстракт сухий. Гліцин – кристалічний порошок білого кольору, (Ajinomoto Co., Inc., Японія); L-триптофан – аморфний порошок білого кольору (Stark Pharm, Україна); півонії екстракт сухий – порошок світло-коричневого кольору («Aroma-Zone», France). АФІ досліджували за такими показниками, як кристалографічні характеристики, фракційний склад, вологосорбційні властивості, текучість, кут природнього укусу, насипна густина до усадки, густина після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, спресовуваність. Вивчення кристалографічних характеристик досліджень проводили за допомогою лабораторного мікроскопа Konus Academy, Італія, з цифровою камерою DL T-Cam PRO 1,3 MP, яка оснащена адаптером Delta Optical FMA037. Оброблені знімки виводили на екран монітора та обробляли за допомогою комп'ютерної програми «DLT-Cam Viewer» (ДФУ 2.0, п. 2.9.37).

Фракційний склад визначали методом ситового аналізу за допомогою набору сит з діаметром отворів 3,0, 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Наважку субстанції поміщали на верхнє сито та струшували весь комплект сит протягом 5 хв, після чого знаходили масу кожної фракції та її процентний вміст (ДФУ 2.0, п. 2.9.12).

Густину порошоків після усадки визначали під час механічного струшування. Визначення зазначених показників проводили на приладі, що складається з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, струшувального пристрою, який забезпечує

250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти (3 ± 0,2) мм, підставки з тримачем для циліндру. У сухий циліндр поміщали без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу, фіксували насипний об'єм до усадки (V_0). Закріплювали циліндр на підставці. На одному зразку порошку проводили 10, 500 і 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої позначки. Різниця між V_{500} і V_{1250} була менша 2 мл, отже результати V_{1250} , які отримали були насипним об'ємом після усадки (ДФУ 2.0, п. 2.9.34).

З отриманих даних насипних об'ємів, розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера. Використовуючи одержані дані насипних об'ємів, розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера за формулами 1 та 2:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (1)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2)$$

де V_0 – насипний об'єм до усадки, мл; V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Для висновків використовували шкалу плинності, яка розроблена Р.Л. Карром. Показник стисливості (показник Карра) має такі критерії: 1–10 плинність дуже добра, 11–15 – добра, 16–20 – задовільна, 21–25 – допустима, 26–31 – незадовільна, 32–37 – погана, понад 38 – дуже погана. Коефіцієнт Гауснера: 1,00–1,11 плинність дуже добра, 1,12–1,18 – добра, 1,19–1,25 – задовільна, 1,26–1,34 – допустима, 1,35–1,45 – незадовільна, 1,46–1,59 – погана, понад 1,60 – дуже погана (ДФУ 2.0, п. 2.9.36).

Спресовуваність порошоків визначали шляхом пресування порошку на таблетковому пресі та визначали стійкість отриманих таблеток до роздавлювання (ДФУ 2.0, п. 2.9.8).

Вологосорбційні властивості АФІ встановлювали, відстежуючи динаміку змінення маси наважки (в ексикаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду та водою) відповідно 45, 75 та 100%. Встановлення значення вологовмісту АФІ проводили за допомогою вологоміру на основі торсійних вагів типу ВТ 500.

Результати дослідження та їх обговорення. Для визначення кристалографічних характеристик АФІ проводили мікроскопічний аналіз у два етапи. На першому етапі визначали властивості сухих речовин, на другому етапі – встановлювали форму та розмір частинок з додаванням оливкової олії (1 : 1), яка утворювала з ними суспензію (рис. 1).



a



b

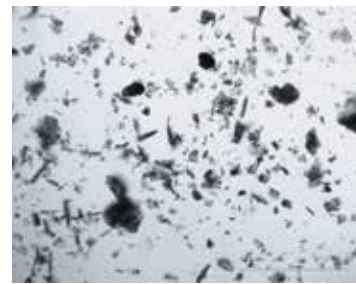
Рис. 1. Мікроскопія сухого порошку гліцину (a) та суспензії гліцину в олії оливковій (b)

Результати дослідження (рис. 1) дозволяють зробити висновок, що частинки гліцину є об'ємними, різної форми, мають гладку поверхню з уламками, нерівномірно розподілені у полі зору. За результатами мікроскопічного аналізу було встановлено, що довжина частинок становить від 0,01 до 5,2 мкм, фактор форми (F) знаходиться у межах 0,3–0,97. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну текучість порошку гліцину.

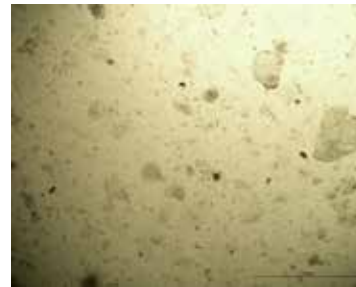
З рис. 2. видно, що субстанція L-триптофану має полідисперсний склад, частинки невизначеної форми, які здатні до агломерації. Частинки нерівномірно розподілені у полі зору та мають лінійні розміри від 0,01 мкм до 5,8 мкм. Фактор форми варіює від 0,4 до 0,86. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну плинність порошку L-триптофану та доцільність укрупнення частинок шляхом гранулювання.

Аналіз фотографій субстанції півонії сухого екстракту (рис. 3), вказують на полідисперсний склад порошку з агломератами частинок невизначеної форми, лінійні розміри яких знаходяться у межах 0,1 мкм – 8,0 мкм, $F = 0,49 - 0,75$. Додавання олії оливкової дозволило встановити, що агломерати складаються з плоских частинок з нерівномірною поверхнею, здебільшого прямокутної форми, лінійні розміри яких знаходяться у межах 0,1 мкм – 1,0 мкм.

Отже, аналіз даних кристалографічних характеристик дозволяє зробити висновок про доцільність отримання таблеток з попередньою грануляцією.



a

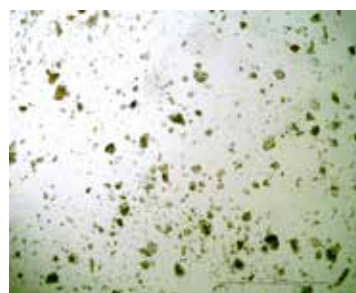


b

Рис. 2. Мікроскопія порошку триптофану (a) та суспензії триптофану в олії оливковій (b)



a



b

Рис. 3. Мікроскопія півонії екстракту сухого (a) та півонії екстракту сухого у олії оливковій (b)

Тому наступним етапом роботи було визначення впливу етанолу 90%, як перспективного зволожувача при проведенні вологої грануляції, на кристалографічні характеристики АФІ (рис. 4). Розчинність АФІ у воді очищеній не досліджували, у зв'язку з тим, що

за даними літератури, амінокислоти є добре розчинними у воді.

Отримані дані свідчать, що додавання етанолу 90% покращує розподіл частинок усіх трьох субстанцій та знижує можливість утворення агломератів. Лінійний розмір частинок значно не змінювався (гліцин – 0,01–0,50, триптофан – 0,2 мкм – 2,6 мкм, екстракт півонії – 0,2 мкм – 2,4 мкм), що свідчить про часткове крайове змочування субстанцій. Отже, результати визначення поведінки АФІ, які досліджуються, під впливом етанолу 90% дозволяють зробити висновок про доцільність його використання як зволожувача при отриманні грануляту гліцину, L-триптофану та екстракту півонії.

За даними літератури, відомо, що за формою частинки порошоків поділяють на ізодіаметричні та анізодіаметричні. Ізодіаметричні мають гарну плинність, відносно велику насипну масу. Анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добру спресовуваність, але суттєво знижує плинність, що важливо у виборі схеми виробництва таблеток. Дослідження показали, що всі частинки АФІ мали переважно ізодіаметричну форму зі схильністю до агломерації, що може свідчити про незадовільну спресовуваність порошоків та необхідність використання методу гра-

нулювання. Для підтвердження, або спростування цього нами були проведені фармакотехнологічні дослідження субстанцій.

Результати визначення фармакотехнологічних показників АФІ наведено у табл. 1.

З отриманих даних (табл. 1) можемо зробити висновки, що L-триптофан та гліцин мають незадовільну текучість, що підтверджується значеннями кута природнього укосу. Сухий екстракт півонії демонструє дещо кращу текучість, яку можна позначити як «задовільну», але під час дослідження спостерігалось підвисання порошку у воронці приладу, яке може бути скореговане використанням допоміжного обладнання або введенням допоміжних речовин. Отримані результати плинності підтверджуються розрахованими значеннями індексу Карра та коефіцієнта Гауснера.

За результатами визначення насипного об'єму після усадки порошоків можемо зробити висновок, що L-триптофан з показником $0,408 \pm 0,02$ г/мл відноситься до легких порошоків, гліцин з показником $0,893 \pm 0,03$ г/мл та сухий екстракт півонії з показником $0,606 \pm 0,04$ г/мл відносяться до середніх порошоків.

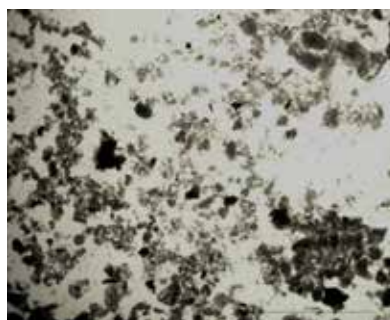
Значення спресовуваності порошоків свідчать про їх незначні когезійні властивості та необхідність використання допоміжних речовин групи зв'язувальних або методу гранулювання.



a



b



c

**Рис. 4. Мікроскопія АФІ в етанолі 90% (1:1):
а – гліцин, б – триптофан, с – екстракт півонії**

Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники активних фармацевтичних інгредієнтів

| Властивості | L-триптофан | Гліцин | Півонії екстракт сухий |
|--|--------------|--------------|------------------------|
| Текучість, с/100 г зразка (метод лійки з вібропристроєм) | 312 ± 1,2 | 49,9 ± 0,2 | 12 ± 0,02 |
| Кут природнього укусу, град. | 45 ± 1,02 | 40 ± 0,08 | 37 ± 0,01 |
| Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г / мл | 0,222 ± 0,02 | 0,837 ± 0,01 | 0,513 ± 0,01 |
| Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$, г / мл | 0,408 ± 0,02 | 0,893 ± 0,03 | 0,606 ± 0,04 |
| Індекс Карра, % | 45,56 ± 0,15 | 7,5 ± 0,12 | 15,39 ± 0,11 |
| Коефіцієнт Гауснера | 1,84 ± 0,02 | 1,07 ± 0,01 | 1,18 ± 0,03 |
| Спресовуваність, Н | 2,4 ± 0,1 | 2,4 ± 0,2 | 3,2 ± 0,11 |

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Таблиця 2

Фракційний склад АФІ

| № сита | Гліцин | | L-триптофан | | Півонії екстракт сухий | |
|--------|--------|-----|-------------|-----|------------------------|------|
| | Г | % | г | % | г | % |
| 3,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,9 | 6,9 |
| 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,2 | 2,2 |
| 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 2,5 |
| ≤ 0,2 | 100,00 | 100 | 100,00 | 100 | 88,5 | 88,5 |

Наступне дослідження було присвячено вивченню фракційного складу АФІ. Результати наведено у табл. 2.

З табл. 2 бачимо, що гліцин та L-триптофан мають частинки розміром ≤ 0,2 мм. Порошок півонії екстракту сухого містить незначну кількість фракцій 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Абсолютна більшість частинок – 88,5% субстанції повністю просіюється крізь останнє сито, що свідчить, що переважає фракція з розміром ≤ 0,2 мм.

При проведенні фармацевтичної розробки таблетованого лікарського засобу необхідним є визначення гігроскопічності його складових. Тому нами було проведено дослідження вологопоглинання АФІ. Результати досліджень наведено на рис. 5–7.

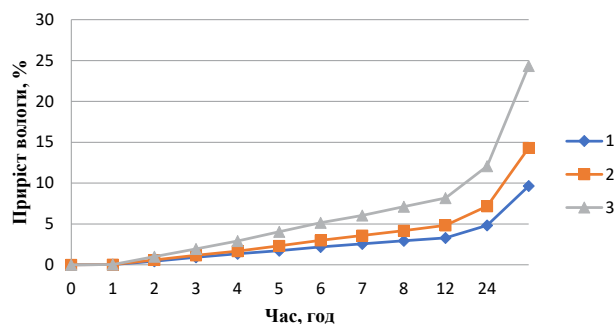


Рис. 6. Вологопоглинання гліцину за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

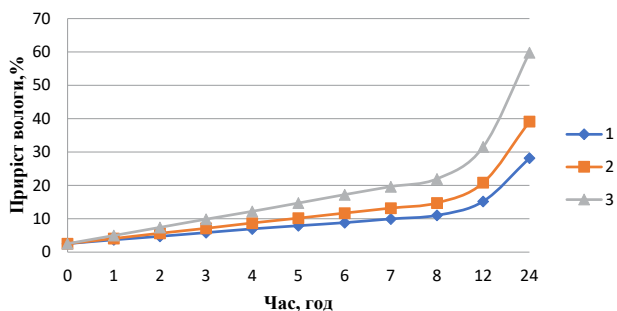


Рис. 5. Вологопоглинання півонії екстракту сухого за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

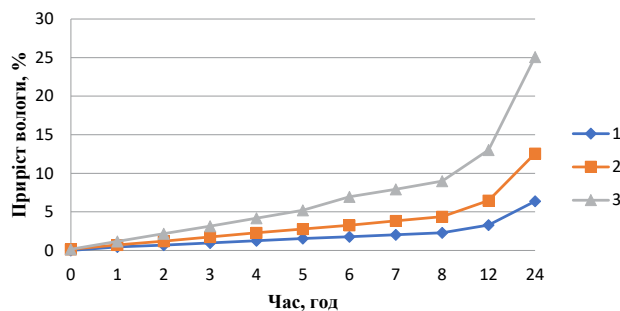


Рис. 7. Вологопоглинання L-триптофану за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

З рис. 5. бачимо, що приріст вологи півонії екстракту сухого за умови 100% відносної вологості повітря за 24 години складає 60% та відбувається грудкування екстракту. З рис. 6 та 7 можемо зробити висновок, що гліцин та L-триптофан володіють помірним рівнем вологопоглинання – за 24 год. при 100% вологості повітря поглинається 24 та 25% вологи відповідно. Враховуючи отримані дані, необхідно у подальших дослідженнях оцінити доцільність уведення до таблеткової маси вологорегуючих допоміжних речовин.

Висновки:

1. За результатами кристалографічного аналізу зразків активних фармацевтичних інгредієнтів встановлено, що вони мають переважно ізодіаметричні дрібнодисперсні частинки, схильні до агломерації. Визначено, що додавання спирту етилового 90% до зразків не призводить до їх розчинення та зменшує агломерацію часток. Це може

бути враховано при виборі зволожувача у методі вологої грануляції.

2. Результати дослідження фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей субстанцій дозволяють стверджувати, що усі речовини є дрібнодисперсними; гліцин та L-триптофан володіють поганою текучістю; гліцин – легкий порошок, L-триптофан – порошок середньої важкості; вони мають слабкі когезійні властивості. Сухий екстракт півонії виявляє задовільні показники текучості, але має дуже низьку спресовуваність. Покращити технологічні властивості АФІ можливо за рахунок отримання грануляту методом вологої грануляції.

3. Дослідження кінетики вологопоглинання свідчать, що найбільш гігроскопічною речовиною є сухий екстракт півонії, який за 24 години досліджу при 100% вологості повітря поглинав до 60% рідини. Отримані результати дозволяють прогнозувати необхідність додавання вологорегуючих речовин до складу таблеток сублінгвальних.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahmad F., Tabassun N., Rasool S. Medicinal uses and phytoconstituents of *Paeonia officinalis*. *Int. Res. J. Pharm.* 2012;3: 85–87.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2–e vyd., 1. (2015). Kharkiv : Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1128.
- Ghédira, K., Goetz, P. Pivoine *Paeonia officinalis* L. (Paeoniaceae). *Phytothérapie* 13, 328–331 (2015). URL: <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0986-3>.
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (станом на 14 травня 2022 р.).
- Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Geneva : World Health Organization; 2022.
- Mental health atlas 2020. Geneva : World Health Organization; 2021.
- Moitra M, Santomauro D, Collins PY, Vos T, Whiteford H, Saxena S, et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: a systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003901. doi:10.1371/journal.pmed.1003901.
- Syrovaya A. O., Shapoval L. G., Makarov V. A., Petyunina V. N., Grabovetskaya E. R., Andreeva S. V., Nakonechnaya S. A., Bachinsky R. O., Lukyanova L. V., Kozub S. N., Levashova O. L. Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists: in 2 volumes. Volume 1. Kh. : Generous manor plus, 2014. 228 p.
- Syrovaya A. O., Shapoval L. G., Makarov V. A., Petyunina V. N., Grabovetskaya E. R., Andreeva S. V., Nakonechnaya S. A., Bachinsky R. O., Lukyanova L. V., Kozub S. N., Levashova O. L. Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists: in 2 volumes. Volume 2. Kh. : Generous manor plus, 2015. 268 p.

Надійшла до редакції 04.01.2023

Прийнята до друку 20.02.2023

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Давидова І.О. – збір та аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, анотації, висновки, резюме;

Рубан О.А. – ідея, дизайн дослідження, корекція статті;

Сліпченко Г.Д. – участь у написанні статті;

Ковалевська І.В. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: irinapavlockaya@gmail.com