

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ, ІНЖЕНЕРІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ

Завідувач випускової кафедри

_____ М.М. Барановський

“_____” _____ 2021 р.

ДИПЛОМНА РОБОТА

(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)

ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ «БАКАЛАВР»
СПЕЦІАЛЬНІСТЬ 162 «БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ»
ОСВІТНЬО-ПРОФЕСІЙНА ПРОГРАМА «ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ»

Тема: «Шляхи покращення біодоступності макроелементів лікарських засобів»

Виконавець: студент групи ФЕБІТ-402

Левчук.М.С.

Керівник: ст.викладач

Бабій В.О.

Нормоконтролер:

Дражнікова А.В.

КИЇВ 2021

НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

Кафедра біотехнології

Спеціальність: 162 «Біотехнології та біоінженерія»

ОПП: «Фармацевтична біотехнологія та біоінженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ М.М. Барановський

“ ___ ” _____ 2021 р.

ЗАВДАННЯ
на виконання дипломної роботи
Левчука Максима Сергійовича

1. Тема роботи: “ Шляхи покращення біодоступності мікроелементів лікарських засобів “затвердженого наказом ректора від «11» травня 2021 р. № 715/ст
2. Термін виконання роботи: з 10 травня по 15 червня 2021 р.
3. Вихідні дані до роботи: літературні джерела
4. Зміст пояснювальної записки: ВСТУП. РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД. РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА. РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. ВИСНОВКИ
5. Перелік обов’язкового ілюстративного матеріалу: 5 таблиць

6. Календарний план-графік

№ п/п	Завдання	Термін виконання	Підпис керівника
1	Літературний огляд та збір інформації за темою дипломної роботи	11.05. - 16.05.2021	
2	Виконання експериментальної частини	17.05. - 24.05.2021	
3	Написання основної частини	24.05 - 28.05.2021	
4	Формулювання висновків та рекомендацій	29.05. - 30.05.2021	
5	Перевірка дипломної роботи керівником	31.05. - 02.06.2021	
6	Оформлення роботи	03.06. - 05.06.2021	
7	Захист дипломної роботи	15.06.- 17.06.2021	

7. Дата видачі завдання « 10 » травня 2021 р.

Керівник дипломної роботи:

(підпис керівника)

Бабій В.О.

(П.І.Б.)

Завдання прийняв до виконання:

(підпис випускника)

Левчук..М.С.

(П.І.Б.)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Вдосконалення технології одержання біологічно-активних сполук кремнію з фітосировини»: 49 сторінок, 5 таблиць, 30 використаних літературних джерел.

Мета дипломної роботи: вдосконалення технології покращення біодоступності препаратів кальцію і магнію

Об'єкт дослідження – препарати на основі кальцію і магнію

Предмет дослідження – нерозчинні у воді солі кальцію та магнію.

Методи дослідження – технологічні, аналітичні, хімічні, порівняльні.

Завдання роботи:

1. Визначити біодоступність і шляхи покращення біодоступності препаратів на основі кальцію і магнію.
2. Описати основні способи покращення біодоступності в препаратах.
4. Порівняння методи покращення біодоступності

КЛЮЧОВІ СЛОВА: БІОДОСТУПНІСТЬ, МАКРОЕЛЕМЕНТИ, КАЛЬЦІЙ, МАГНІЙ, ТЕХНОЛОГІЯ ЛЗ, РОЛЬ МАКРОЕЛЕМЕНТІВ.

ЗМІСТ

	стор.
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
1.1. Макроелементи.....	7
1.2. Роль макроелементів в організмі людини.....	8
1.3. Висновки до розділу.....	18
РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА.....	19
2.1. Біодоступність	19
2.2. Абсолютна біодоступність	Ошибка! Закладка не определена.
2.3. Відносна біодоступність та біоеквівалентність	21
2.4. Визначення біодоступності	22
2.5. Фактори що впливають на біодоступність	23
2.6. Висновки до розділу.....	28
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
3.1. Біодоступні форми препаратів кальцію	30
3.2. Покращення і визначення біодоступності препаратів на основі кальцію.....	33
3.3. Біодоступні форми препаратів магнію.....	36
3.4. Покращення біодоступності препаратів на основі магнію за рахунок покращення ефективного транспорту іонів Mg^{2+}	39
3.5. Висновки до розділу.....	42
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44

ВСТУП

У даній роботі розглянуті різні методи покращення біодоступності препаратів кальцію та магнію .

Актуальність. Актуальність данної теми обумовлена тим ,що в багатьох сучасних лікарських засобах мають погану розчинність у воді і низьку біодоступність при пероральному прийманні. Це призводить до того, що треба збільшувати дози препарату , що може призвести до небажаних побічних ефектів. Сучасна фармакологічне виробництво використовує різноманітні технології для покращення розчинності і біодоступності лікарських засобів, однак одного ідеального способу не має,у всіх препаратах є свої обмеження і недоліки. Тому пошук нових способів для вирішення цієї проблеми на даний моменти є крайньо актуальним.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Макроелементи

Макроелементи безпосередню приймають участь в утворенні органічних та неорганічних сполук рослини, складаючи основну масу його сухої речовини. Доволі часто вони знаходяться в клітинах у вигляді іонів іонами.

Макроелементи є активними речовинами у багатьох мінеральних добрив. Залежучи від форми та виду, вони використовуються як основний, припосівний добрива й підгодівлі. До макроелементів належать: вуглець, водень вуглець, кисень, азот, кисень, фосфор, калій, кальцій, магній, , калій, сірка. В організмі дорослої людини міститься приблизно 4 грамів заліза, 100 г натрію, 4 грамів заліза 140 г калію, 700 г фосфору, 140 г калію і 1 кг кальцію. Зважаючи на це ми приходимо до очевидного висновку: мікроелементи , життєво необхідні нам для існування живих організмів. Потребу в мікроелементах такі організми: прокаріоти, рослини, тварини.

Сторогкики вчення про еволюцію стверджують, що макроелементи відіграють визначну роль, для зародження життя на Землі. В часи коли суша складалась з твердих порід, а атмосфера була перенасичена вуглекислотою, азотом, метаном та водяними парами, азотом, а коли на землю випадали дощі з розчинних кислот, саме макроелементи були єдиною основою, на яких могли з'явитися перші органічні речовини та примітивні форми життя. Навіть зараз, коли минуло мільярди років , все живе на нашій планеті продовжує потребувати необхідність в постійному оновленні ресурсівмакроелементів. Кількість макроелементів в клітині людини привеленні в таблиці 1.1.

1.2. Роль макроелементів в організмі людини

Натрій і хлор – це саме життя. Більш того – це сіль нашому житті в прямому і переносному значенні цього слова, адже хімічна формула кухонної солі складається з цих двох елементів (NaCl). Основою крові будь-якого живого організму є сольовий розчин слабкої концентрації, до складу шлункового соку теж входить сіль, навіть негативні наші емоційні виливу, сльози – солоні на смак.

Таблиця 1.1

Вміст у клітині та значення для організму макроелементів.

Елемент	Вміст маси клітин, %	Значення
Фосфор (P)	0,2-1,0	Входить до складу кісток, білків, нуклеїнових кислот, АТФ
Калій (K)	0,15-0,4	Основний позитивно заряджений іон в організмі
Сірка (сульфур, S)	0,15-0,2	Входить до складу білків
Хлор (Cl)	0,05-0,1	Негативно заряджений іон в організмі
Кальцій (Ca)	0,04-2,0	Основний компонент кісток і черепашок, бере участь у реалізації метаболічних процесів.
Магній (Mg)	0,02-0,03	Активує діяльність ферментів, структурний компонент хлорофілу
Натрій (Na)	0,02-0,03	Головний внутрішньо-клітинний

		позитивно заряджений іон
Залізо (Ферум, Fe)	0,01-0,015	Входить до складу багатьох біомолекул у тому числі гемоглобіну.

Без солі не можна приготувати жодна страва так, щоб воно було смачним. Лише при деяких певних захворюваннях лікарі рекомендують солі дієту (наприклад, при важких хворобах нирок).

Натрій – життєво необхідний внутрішньоклітинний і міжклітинний елемент, електроліт, стабілізуючий кров'яний тиск, що підтримує буферність крові на потрібному рівні, який регулює ниркову діяльність, роботу м'язової і нервової тканини, активізує травні ферменти.

Натрій підтримує нормальну скоротність м'язів, тонус судинних стінок, процеси збудливості і розслаблення. У кісткової тканини депонується до 30% натрію, чергу, сприяє затримці і накопичення води в організмі. При великій кількості солі в харчовому раціоні, при дисфункції кори надниркових залоз, схильності до гіпертонії, цукровому діабеті, неврозах, при порушенні водно-сольового обміну і видільної функції нирок кількість натрію в організмі підвищується [2].

Симптоми надлишку: іперактивність, вразливість, швидка збудливість, пітливість, підвищена спрага.

Вміст натрію в продуктах досить невелика. Макроелемент входить до складу морської капусти, моркви, буряку, цикорій, кульбабі, селері. При приготуванні страв рекомендують застосовувати морську очищену сіль, тому як вона в меншій мірі призводить до затримки води в організмі. Хлор є складовою частиною людського організму, де він знаходиться в основному в іонізованому стані. Основне місце концентрації хлору – шкіра, в ній міститься 30-60% елемента. Також хлор входить до складу крові, міжклітинної рідини і кісткової тканини, 90% хлору виводиться з сечею і потом [2].

Добова потреба в хлорі – 2 г. Вона повністю задовольняється споживанням кухонної солі, ананаса, огірків, моркви, цибулі, томата, редису, селери, салату, сирії білокачанної капусти, буряка. Також він присутній в бобових, злаках.

Міститься в соляній кислоті – головною складовою шлункового соку, спільно з натрієм підтримує водно-електролітний баланс організму, сприяє накопиченню води в тканинах, бере участь у формуванні плазми крові, допомагає виводити токсини і шлаки з організму, покращує діяльність печінки, сприяє нормальному травленню, активізує деякі ферменти, бере участь в процесі розщеплення жирів, контролює стан еритроцитів, сприяє своєчасному виведенню з організму вуглекислого газу, надлишок хлору.

Підвищений вміст хлору в організмі шкідливо, так як призводить до затримки води в тканинах і органах, що, перш за все, спричиняє підвищення кров'яного тиску. Інші симптоми надлишку хлору: болі в голові і грудях, диспепсичні розлади, сухий кашель, слезотеча, різь в очах. У більш важких випадках можливе виникнення токсичного набряку легенів і бронхопневмонії з підвищенням температури.

Причини виникнення надлишку хлору: вдихання концентрованих парів з вмістом хлору на шкідливих виробництвах (текстильне, фармацевтичне, хімічне), прийом деяких лікарських препаратів, а також ряд захворювань: гіперфункція кори надниркових залоз, пошкодження гіпоталамуса і інші, дезінфекція питної води за допомогою хлору, в результаті чого утворюються сполуки, що призводять до респіраторно-вірусних захворювань, гастритів, пневмонії, і за деякими даними, навіть до онкозахворювань припускають також, що є велика небезпека отруєння хлором при вдиханні концентрованих токсичних речовин під час тривалого прийому гарячого душу.

Якщо натрій і хлор – саме життя, то кальцій – це краса життя. Як і будь-яка краса, він дуже примхливий. Кальцій не засвоюється без вітамінів групи D, тому слід вибирати препарати кальцію з вітаміном D або ж додатково приймати жиророзчинний вітамін D в осінньо-зимовий період.

Значення кальцію в обміні речовин організму людини важко переоцінити. Він бере участь у функціонуванні серцево-судинної і нервової систем.

Кальцій (Ca) - вміст в організмі людини становить 1,9% від всієї ваги людини, тільки 99% всього кальцію міститься в кістках. Потреба в кальцію в день для людини становить - 1,2 г в день. Кальцій в їжі знаходиться у формі нерозчинних солей і засвоєння їх в шлунку становить малий відсоток. Абсорбція сполук кальцію проходить у верхній частині тонких кишок. Там на засвоєння дуже впливають жовчні кислоти. Регуляція сталого рівня кальцію в крові здійснюється завдяки гормонам паращитовидних залоз і вітаміном D за посередництвом нервової системи.

Кальцій приймає участь у життєво важливих процесах в організмі. Кальцій сприяє нормальному згортанню крові. При збільшенні концентрації в крові іонів кальцію нервово-м'язова збудливість помітно зменшується, а при збільшенні підвищується. Кальцій виконує роль нормалізації ритмічної роботи серця.

Джерелом кальцію є молочні продукти. Було встановлено, що 550-770 мл молока достатньою мірою задовольняють добову потребу організму в Ca.

При надлишку кальцію спостерігаються: хронічний гіпертрофічний артрит, кістозна і фіброзна остеодинтрофія, остеофіброз, м'язова слабкість, блювота утруднення координації рухів, блювота деформація кісток хребта і ніг блювота, мимовільні переломи, блювота перевалюється хода, кульгавість, нудота, блювота, кульгавість болю в черевній блювота порожнині, дизурія, кульгавість, хронічний гломерулонефрит, поліурія, часті сечовипускання, кульгавість.

Коли не вистачає Ca спостерігаються: тахікардія, аритмія, побіління пальців рук і ніг, аритмія, болі в м'язах, блювота, запори, аритмія, ниркова колька, печінкова колька, аритмія, підвищена дратівливість, аритмія, дезорієнтація, галюцинації, сплутаність свідомості, втрата пам'яті, тупість.

Крім нестачі кальцію веде до розвитку характерних рахітичних змін.

Надлишок кальцію призводить до нестачі цинку і фосфору, і тому перешкоджає накопиченню свинцю в кістковій тканині. Якщо немає такої можливості, слід вживати препарати фосфору. При цьому необхідно знати, що фосфор завжди йде в парі з кальцієм, це – нерозлучна парочка (співвідношення фосфору і кальцію приблизно 2 до 3), оскільки ці два елементи знаходяться в

нерозривному зв'язку один з одним. Внаслідок порушення цього балансу можуть виникати різні патології: надлишок кальцію призводить до виникнення сечокам'яної хвороби, надмірна кількість фосфору провокує виведення кальцію з кісток. Втім, в організмі присутній вельми корисний елемент, який контролює фосфорно-кальцієвий обмін - це вітамін D.

Якщо концентрація фосфору в крові людини більш 1,8ммол / л, то це свідчить про надлишок мінералу в організмі. Надмірне надходження фосфору в організм ймовірно при тривалому переважанні в харчуванні м'ясних, рибних і зернових продуктів. Надмірна кількість речовини негативно відбивається на нервовій системі. Спочатку спостерігається збуджений стан, а коли відбудуться органічні зміни, можливі паралічі. Симптоми надлишку: прогресуюче зменшення щільності кісткової тканини (остеопороз), що призводить до болів і переломів навіть при незначних травмах, важкий атеросклероз (ущільнення артерій), який сприяє розвитку інсультів, інфарктів і порушень кровообігу, омертвіння тканин, сильне печіння в долонях. Надлишок фосфору порушує всмоктування кальцію з кишечника, гальмує утворення активної форми вітаміну D, пов'язує частину кальцію в крові, що веде до його виведенню з кісток і відкладенню солей кальцію в нирках і кровоносних судинах.

Калій - елемент м'язової сили. Поряд з натрієм забезпечує роботу так званого калій-натрієвого насоса, за рахунок якого скорочуються і розслабляються наші м'язи.

При найменшому порушенні обміну калію страждає серцевий м'яз, що проявляється в слабкості, запамороченні, серцебитті, набряках.

Добова потреба в калії становить 2 г. Основні джерела калію: шпинат, огірок, картопля, морква, цибуля-латук, петрушка, спаржа, хрін, кульбаба, часник, чорна смородина, сочевиця, горох, спаржа, капуста, грейпфрути, редис, помідори, курага, родзинки, чорнослив, бобові культури, хліб житній, крупа вівсяна.

Збільшення рівня калію в організмі може бути наслідком випадкових отруєнь сполуками калію. Токсичність солей калію визначається, як правило, токсичністю їх аніонів, таких як арсеніт, хромат, фторид.

прийняття калійних препаратів може призвести до послаблення скорочувальної діяльності м'яза серця, тому в даних випадках замість калійних призначають натрієві препарати. Гіперкаліємії сприяє ацидоз.

Причини надлишку калію. Більше надходження, тривалий і надлишковий прийом препаратів калію, вживання "гірких" мінеральних вод, постійна картопляна дієта та ін, перерозподіл калію між тканинами організму, масовий вихід калію з клітин організму (цитоліз, гемоліз, синдром роздавлювання тканин), дисфункція симпатoadреналової системи в організмі, інсулін-дефіцитні стану організму, порушення функції нирок організму, ниркова недостатність організму.

Прояви надлишку калію в організмі: підвищена збудливість, дратівливість, неспокій, пітливість, слабкість і парези м'язів, нейроциркуляторна дистонія, аритмія, послаблення скорочувальної здатності м'яза серця, дегенеративні нервово-м'язові розлади, паралічі скелетних м'язів, кишкові кольки, часте сечовипускання, схильність до розвитку діабету.

Функції магнію: сприяє засвоєнню кальцію в організмі з кишечника, всмоктуванню калію, фосфору, вітамінів групи В, С, і Е, є учасником великих біохімічних процесів організму і є регулятором життєво-важливих функцій організму, тримає в нормі активність мембран клітин організму, тримає регуляцію нервових імпульсів в центральній і периферичній нервовій системах організму, не дозволяє утворитись відкладенням холестерину в організмі і регулює рівень холестерину в крові, попереджає розвиток захворювань серця різної тяжкості.

Магній виконує важливу роль в процесах імунної системи, також має протиалергічну, протизапальну, протистресову, протитоксичну дію.

Магній є більш ефективним при лікуванні багатьох захворювань: нервових розладів, інфаркту міокарда, лейкемії, слабкості м'язів, склерозі. Магній є незамінним при боротьбі з раком.

Потреба в день магнію в організмі : Дорослим: 280-400 мг (приблизно 4,5 мг на кілограм маси тіла), дітям потрібно більше, ніж дорослим (так як йде постійний ріст) - близько 6 мг на кілограм маси тіла: дітям до 3 років - 50-150 мг, 4-6 років - Функції магнію:сприяє засвоєнню кальцію з кишечника, а також всмоктуванню

калію, фосфору, вітамінів групи В, С, і Е, є невід'ємним учасником багатьох біохімічних процесів організму і регуляції життєво-важливих функцій, підтримує в нормі активність клітинних мембран, регулює нервові імпульси в центральній і периферичній нервових системах, запобігає утворення холестеринових відкладень і регулює рівень холестерину в крові, попереджає розвиток серцевих захворювань різного ступеня тяжкості, бере участь в утворенні кісткової тканини, а також в енергетичному і вуглеводному обміні.

Магній бере активну участь в імунних процесах, має протиалергічну, протизапальну, протистресову, протитоксичний дією.

Застосування магнію дуже ефективно при лікуванні багатьох захворювань: нервових розладів, інфаркту міокарда, лейкемії, м'язової слабкості, склерозі. Магній незамінний при боротьбі з раком.

Добова потреба: Дорослі: 280-400 мг (приблизно 4,5 мг на кілограм маси тіла), дітям потрібно більше, ніж дорослим (так як йде постійне зростання) - близько 6 мг на кілограм маси тіла: дітям до 3 років - 50-150 мг, 4-6 років - 200 мг, 7-10 років - 250 мг, 11-17 років - 300 мг, вагітним – плюс ще 20 мг на добу додатково для плода (близько 450 мг).

При захворюваннях нирок більше 3000 мг магнію на добу не рекомендується. Основними джерелами магнію є крупи і злакові. Велика кількість елемента міститься в горіхах і насінні, бобових, листових овочах, полуниці, малині, ожині.

Надлишок магнію в організмі. Збільшення концентрації магнію в волоссі відзначається при гіперфункції прищитоподібних залоз, щитовидної залози, нефрокальциноз, артриті, псоріазі, дислексії (розлад з порушенням розуміння читаного тексту у дітей).

Магнезіальних сіль при введенні всередину, навіть у великих дозах, не викликає отруєння, а діє лише як проносне. У той же час, при парентеральному введенні сульфату магнію можуть спостерігатися симптоми інтоксикації у вигляді загального пригноблення, млявості і сонливості. При значному передозуванні з'єднань магнію можливий ризик отруєння. Наркоз настає при концентраціях магнію в крові рівних 15-18 мг%.

Одні із причин надлишку Mg :надмірне , порушення регуляції обміну магнію.

Основні прояви надлишку магнію: млявість, сонливість, зниження працездатності, діарея.

Метілсульфонілметан допомагає зменшити м'язові запалення і болю, усуває м'язові судоми. Вдосконалення м'язової системи – метілсульфонілметан сприяє покращенню м'язового апарату, що необхідно особливо дітям для посилення м'язового каркаса в період активного росту (підлітковий період), при наростаючому сколіозі сірка допомагає зупинити патологічний процес.

Протизапальну – запобігає і полегшує запальний синдром при артриті, міозиті, розтягнення зв'язок, тендовагініті, бурситі. Метілсульфонілметан сприяє загоєнню ран і зменшує суглобові, м'язові болі і судоми.

Детоксикаційну –сприяє вимиванню шлаків і токсинів з тканин суглобів, а також метілсульфонілметан допомагає як допоміжний засіб при лікуванні синдрому хронічної втоми. Сірка, підвищуючи проникність клітинних мембран, зв'язується з токсичними речовинами, нейтралізує їх. В результаті живильні речовини можуть надходити в клітини, а токсичні речовини – виводитися з них.

Протиалергічну - знижує чутливість організму до алергенів, тому метілсульфонілметан використовується при алергічних захворюваннях. Це зв'язано з підвищенням проникності клітинних мембран під дією метилсульфонілметан, що сприяє виведенню з клітин чужорідної речовини до того, як воно викличе алергічну реакцію.

Антиоксидантну – забезпечує молекулярну структуру білка і складається з багатьох амінокислот, які беруть участь в синтезі антиоксиданту-глутатиона, що сприяє більш кращому функціонуванню імунної системи і підвищує можливість організму впоратися з різними недугами.

Нормалізація обміну речовин - S забезпечує нормальну стабільність структури білків, входять до складу незамінних амінокислот : метіоніну, цистеїну, цистину і таурину, що беруть участь в синтезі ферментів і білків. S також до складу входять тканини і численні регулюючі речовини (гормонів, вітамінів).

Стабілізація цукрового рівня в крові - S грає значиму роль в метаболізмі вуглеводів, приймає участь в інсуліновому синтезі, що грає на вміст цукру в крові хворих діабетом. Введення метилсульфонілметану впливає зниженню потреби в інсуліні і нормалізації рівню цукру в крові [4].

S бере участь у вимиванні шлаків і токсинів з тканин суглобів, бере участь майже в кожному метаболічному процесі організму, краще працює нервова система, відповідає за гарний стан шкіри, волосся і нігтів, зміцнює кістки, стимулює виробництву рідини суглобів, покращує рух суглобів, еластичність і міцність зв'язок, знижує шанс ризику судом і запалення суглобів, зменшує травматичну біль, нормалізує речовинний обмін, стабілізує норму цукру в крові, має протиалергічну і антиоксидантну дію.

Доросла людина потребує щодня приблизно в 1 г сірки. Нормальний раціон харчування покриває потребу. Основні джерела S: значні види капусти, цибуля ріпчаста, гірчиця, хрін, агрус, виноград, жито, горох, яблука, ячмінь, гречана крупа, пшениця, соя, пісне м'ясо, риба, часник, спаржа, кропива, перець чилі.

Дані про токсичність сірки, що містяться в харчових продуктах харчування, в літературі немає. Однак існують описи гострих і хронічних отруєнь сіркосполуками, такими як сірководень, сірковуглець, сірчистий газ.

Так, при великих концентраціях сірководню у повітрі, клінічна картина інтоксикації розвивається значно швидко, протягом пари хвилин виникають судоми, втрата свідомості, зупинка дихання. Надалі наслідки перенесеного отруєння можуть проявлятися стійкими болями голови, порушеннями психіки, паралічами, розладами функцій системи дихання і шлунково-кишкового тракту.

Встановлено, що парентеральне введення дуже подрібненої сірки в масляному розчині в кількості 1-2 мл супроводжується гіпертермією з гіперлейкоцитозом і гіпоглікемією. Вважають, що при парентеральному введенні токсичність іонів сірки в 200 разів вище, ніж іонів хлору.

Токсичність сполук сірки, що потрапили в середину тракту, зв'язана з їх перетворенням мікрофлорою в сульфід водню, надзвичайно токсичною сполукою.

У смертельних випадках після отруєння сіркою при розтині, відзначають ознаки емфіземи легенів, запалення мозку, гострого катарального ентериту, некрозу печінки, крововиливи в міокард.

При хронічних отруєннях (сірковуглецем, діоксидом сірки) спостерігаються психічні розлади, органічні та функціональні зміни в нервовій системі, м'язова слабкість, порушення зору та різні розлади інших систем організму.

В останні десятиліття джерелом надлишку сірки в організмі людини стали сірковмісні сполуки (сульфіти), які додають до багатьох продуктів харчування, алкогольних напоїв та безалкогольних напоїв як консерванти. Особливо багато сульфитів у копченостях, картоплі, свіжих овочах, пиві, сидрі, готових салатах, оцті, винних відтінках. Не виключено, що збільшення споживання сульфитів частково винне у збільшенні захворюваності на бронхіальну астму. Наприклад, відомо, що 10% пацієнтів з бронхіальною астмою виявляють гіперчутливість до сульфитів (тобто вони сенсibiliзовані до сульфитів). Для зменшення негативного впливу сульфитів на організм рекомендується збільшити вміст у раціоні сирів, яєць, жирного м'яса, птиці.

Основні прояви сіркового надлишку: шкірний свербіж, фурункульоз, висипу, набрякання і почервоніння кон'юнктиви; поява малих точкових дефектів на рогівці; ломота в бровах і очних яблуках, відчуттям в очах піску; боязнь світла, сльозотеча, загальна слабкість, біль голови, запаморочення, нудота; катар верхніх дихальних шляхів, бронхіт; ослаблення слуху; травні розлади, проноси, зниження тілової маси; малокрів'я; судоми і втрата свідомості; порушення психіки, зменшення інтелекту.

Синергисти і антагоністи сірки. До елементів, що сприяє засвоєнню сірки, відносяться фтор і ферум, а до антагоністів - As, Ba, Fe, Pb, Mo і Se.

Fe необхідний для повної роботи організму. Воно приймає участь у синтезі гемоглобіну (червоного пігменту крові) і в процесах кровотворення, а також залізо забезпечує киснем тканини всього тіла. При відсутності феруму не утворюються червоні кров'яні тільця (еритроцити), які беруть участь у всіх процесах, що відбуваються в організмі. Вони регулюють кислотно-лужний баланс, забезпечують клітинам харчування у виді фрагментів органічних молекул і йонів деяких солей.

Мабуть, найважливіша роль еритроцитів - регуляція окислювально-відновних процесів ще на етапі ембріонального розвитку мозку, де навіть невелика помилка веде до появи неповноцінного потомства. З цієї причини ферум в достатній кількості обов'язково повинне бути в раціоні вагітних жінок.

Добова потреба дорослої людини в залізі становить 10-30 мг. Залізо міститься практично у всіх продуктах звичайного харчування, присутній в продуктах тваринного походження: птаху, м'ясі, морепродуктах, яєчному жовтку, і воно ніяк не виводиться з організму, накопичуючись в печінці, селезінці, плазмі крові та еритроцитах.

Наслідки надлишку: гемохроматоз, кардіоміопатія з ендокардіальних гіпереластоз, гепатоз з пігментним цирозом, сидероз і фіброз підшлункової залози, бронзовий діабет, спленомегалія, гепатомегалія, гіпогеніталізм, професійне сидеричних захворювання легенів і ятрогенний сидероз, трансфузійний сидероз [5].

1.3. Висновки до розділу

Хімічні елементи, необхідні для організму людини, часто діють як ферменти при каталізі хімічних реакцій, що відбуваються весь час в організмі. Чому так важливі хімічні елементи для нашого організму і чим пояснюється, що ефективність їх досягається навіть мікроскопічними кількостями? Елементи разом з водою забезпечують сталість осмотичного тиску, кислотно-лужного балансу, процесів всмоктування, секреції, кровотворення, костеобранования, згортання крові; без них були б неможливі функції м'язового скорочення, нервової провідності, внутрішньоклітинного дихання. Мікроелементи діють в організмі шляхом входження в тій чи іншій формі і в незначних кількостях в структуру біологічно активних речовин, головним чином ферментів. Порушена екологія, зростання темпу життя з неминучим наростанням стресових ситуацій, методи обробки продуктів харчування, що "вбивають" біологічно активні речовини, не завжди якісні продукти харчування, - ось далеко не повний перелік причин зростання дефіциту життєво

важливих мікроелементів і надлишку токсичних, що завдають непоправної шкоди здоров'ю. Жителі мегаполісів страждають, як правило, від надлишку в організмі важких металів: свинцю, миш'яку, кадмію, ртуті, хрому, нікелю. Ні для кого не секрет, що важкі метали небезпечні для здоров'я. Для того, щоб людина була здорова, потрібно збалансоване харчування. Вживати в їжу свіжі овочі і фрукти, в яких містяться хімічні елементи. Взимку і навесні доповнювати свій раціон вітамінами і мінералами, які заповняють дефіцит тих чи інших хімічних елементів в організмі людини.

РОЗДЛ 2

ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

2.1. Біодоступність

Біодоступність — це термін, яким організм позначають організм кількість лікарської речовини організм, що доходить до організм місця її дії в організмі людини організм (здатність препарату засвоюватися). Біодоступність є головним показником організм, організм що характеризує кількість організм втрат лікарського засобу, організм тобто чим організм вища біодоступність лікарської організм речовини, тим організм менше організм її втрат буде організм при засвоєнні і організм використанні організмом. організм Вона використовується для організм опису частки введеної організм організм дози незміненого препарату організм, організм яка організм досягає організм системного організм кровообігу, що організм є однією з організм основних фармакокінетичних властивостей організм ліків. Коли препарат вводять внутрішньовенно [6].

організм Однак організм, коли ліки вводяться організм іншими шляхами (організм наприклад, перорально), його біодоступність зменшується (через неповне всмоктування та метаболізм першого проходження) або може відрізнятись від пацієнта до пацієнта (внаслідок варіацій між індивідами). Таким чином, математично організм біодоступність дорівнює організм співвідношенню порівняння організм площі під організм кривою концентрації організм лікарського засобу організм в плазмі та часу (організм AUC) для організм позасудинного препарату до AUC організм для внутрішньосудинного препарату організм. AUC використовується, організм оскільки AUC пропорційна дозі організм, яка потрапила в системний кровообіг організм. Біодоступність є організм одним із найважливіших інструментів у організм фармакокінетиці, оскільки організм біодоступність повинна організм враховуватися при підрахунку доз для шляхів введення [7].

Щоб забезпечити належне дозування препарату, який погано всмоктується, використовується нижнє значення діапазону відхилень для відображення реальної біодоступності та для розрахунку дози препарату, необхідної для того, хто приймає ліки, для досягнення системних концентрацій, подібних до внутрішньовенного препарату. Для дозування, не знаючи швидкості всмоктування приймаючого лікарський засіб, використовується нижнє значення діапазону відхилень, щоб

забезпечити передбачувану ефективність, якщо тільки препарат не пов'язаний з вузьким терапевтичним вікном [7].

2.3. Відносна біодоступність та біоеквівалентність

У фармакології відносна біодоступність вимірює біодоступність (оцінюється як AUC) препарату (A) певного лікарського засобу у порівнянні з іншим препаратом (B) того самого препарату, зазвичай встановленим стандартом, або шляхом введення іншим шляхом. Коли стандарт складається з внутрішньовенно введеного препарату, це відоме як абсолютна біодоступність.

$$F_{rel} = \frac{AUC_A \times D_B}{AUC_B \times D_A} \times 100 \quad (2.2)$$

Відносна біодоступність - один із заходів, що застосовується для оцінки біоеквівалентності (БЕ) між двома лікарськими препаратами. Для схвалення FDA загальний виробник повинен продемонструвати, що 90% довірчий інтервал для відношення середньої реакції (зазвичай AUC та максимальної концентрації, C_{max}) свого продукту до реакції "лікарського засобу" знаходиться в межах межі від 80% до 125%. Де AUC відноситься до концентрації лікарського засобу в крові за час $t = 0$ до $t = \infty$, C_{max} відноситься до максимальної концентрації препарату в крові. Коли дається T_{max} , це стосується часу, необхідного лікарському засобу для досягнення C_{max} [10].

Хоча механізми, за допомогою яких препарат впливає на біодоступність та біоеквівалентність, широко вивчалися у лікарських засобах, фактори рецептури, що впливають на біодоступність та біоеквівалентність у харчових добавках, в основному невідомі. Як результат, в науках про харчові продукти відносна біодоступність або біоеквівалентність є найпоширенішим показником біодоступності, порівнюючи біодоступність одного препарату одного і того ж дієтичного інгредієнта з іншим [10].

2.4. Визначення біодоступності

В цілому лікарська форма формується з метою забезпечення і контролю необхідного вивільнення і розчинення діючої речовини. абсорбції піддається розчинена речовина, в зв'язку з цим процес розчинення (кількість і швидкість переходу ЛЗ в розчин), є одним з найбільш значущих чинників у забезпеченні необхідної біодоступності фармакологічно активної речовини з готової лікарської форми. Швидкість розчинення сферичної лікарської речовини описується рівнянням Ноя-Уїтні, вперше пропозиція ще в 1897 році. рівняння описує процес розчинення, заснований на дифузії і не пов'язаний з хімічними реакціями

$$dC/dt = \frac{DA(C_s - C)}{h}, \quad (2.3)$$

де:

dC / dt - швидкість дифузії частинок лікарської речовини;

D - коефіцієнт дифузії;

A - площа активної поверхні частинок лікарської речовини, що знаходиться в контакті з внутрішнім середовищем шлунково-кишечного тракту;

h - товщина дифузного шару навколо частинок лікарської речовини;

C_s - концентрація насичення розчинності кількості лікарської речовини в дифузному шарі;

C - концентрація лікарської речовини в шлунково-кишкової рідині.

Хоча рівняння має ряд обмежень, воно дозволяє показати, як зміни фізико-хімічних і фізіологічних факторів можуть впливати на швидкість розчинення лікарських речовини в шлунково-кишковому тракті.

Фізико-хімічні фактори, впливають на значення змінних факторів, включають в себе розмір часток, молекулярну і кристалічну структуру, гідрофільність і ступінь солюбілізації, розмір молекули діючої речовини.

Значущими фізіологічними факторами є рН, буферна ємність, вміст сурфактанту в шлунковому соку і жовчі, наявність компонентів їжі і в'язкість,

рухова активність шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкова секреція і кількість рідини в зоні розчинення ЛЗ. Кожен із зазначених факторів надає різний вплив на параметри швидкості розчинення ЛЗ [11].

Молекулярна структура. Як відомо подібні типи міжмолекулярних сил можуть сприяти устанавленню взаємодій між молекулами лікарської речовини і розчинником (середовищем шлунково-кишкового тракту). Однак сила тяжіння між полярними молекулами значно більш виражена, ніж неполярними. Полярний розчинник буде більшою мірою розчиняти речовину, молекули якого полярні (принцип «подібне розчиняється в подібному»), і навпаки. Однак, ставитися до даного узагальнення треба з певною обережністю, оскільки сили міжмолекулярної взаємодії, залучені в процес розчинення, знаходяться під впливом ряду факторів не настільки очевидних з точки зору загальної полярності молекули (наприклад, створення водневих зв'язків може бути більш значущим в реалізації розчинності). моделювання розчинності шляхом модифікації молекулярної структури є досить поширеним способом підвищення біодоступності. З урахуванням середовища розчинення ЛЗ підвищення розчинності може бути досягнуто шляхом введення в молекулярну структуру полярних заступників. Однак, прийняти до уваги, що дані замісники одночасно з підвищенням в цілому розчинності можуть підвищувати і хімічну нестабільність молекули ЛЗ, будучи субстратом для гідролітичного розщеплення і інших типів можливих хімічних реакцій [12].

2.5. Фактори що впливають на біодоступність

Розчинність лікарської речовини в дифузійному шарі. Швидкість розчинення лікарської речовини відповідно до рівняння Ноя-Уїтні прямопропорційна його розчинності в дифузійному шарі. [13] Крім аспектів розчинності і в воді, для ЛЗ, які є слабкими електролітами, велике значення в забезпеченні належного переходу в розчин має рН дифузійного шару, яке визначає pK_a і розчинність розчиняється ЛЗ і pK_a і розчинність буферів шлунково-кишкового вмісту. швидкість розчинення ЛЗ

слабких кислот в шлунку ($pH = 1-3,5$) відносно низька і щодовисока для слабких основ. З підвищенням pH у міру просування ЛЗ по шлунково-кишкового тракту відповідно змінюється і розчинність. Залежність швидкості розчинення від pH дифузійного шару також є одним з шляхів моделювання розчинності готової лікарської форми. Оскільки pH дифузійного шару буде підвищуватися із змінною хімічної природи розчиненої лікарської речовини зі слабкою кислотою на сіль слабкої кислоти і сильного основою (наприклад, натрієву або калієву сіль) аж до 5-6, дана модифікація сприяє значному підвищенню розчинності ЛЗ, які є слабкими кислотами [13].

Подальша дифузія розчиненої форми слабкої кислоти в навколишній простір за рамками дифузійного шару призводить до його седиментації, однак з огляду на вкрай більшу площу активної поверхні відбувається швидке повторне розчинення. Так, наприклад, гіпоглікемічну засіб толбутамід натрію в 5000 разів швидше розчиняється у формі натрієвої солі, ніж в формі слабкої кислоти, що сприяє швидкому нетривалого гіпоглікемічного ефекту, в той час як в формі кислоти гіпоглікемічний ефект наростає повільно і більш тривалий.

Комплексоутворення представляє собою один з факторів як зниження біодоступності, так і її підвищення. Негативний результат комплексоутворення спостерігається при небажаному створенню погано розчинних комплексів між лікарською речовиною і вмістом шлунково-кишкового тракту (муцин, компоненти їжі) або допоміжними речовинами (наприклад, дикальція фосфат і тетрациклін, амфетамін і натрію карбоксиметилцелюлоза, фенобарбітал і ПЕГ 4000). Цікавим є напрямком використання комплексоутворення з групою циклодекстринами для покращення розчинності погано розчинних ЛЗ.

Циклодекстрин, що представляє собою ензиматично модифікований крохмаль, має гідрофільну поверхню ззовні і гідрофобну всередині, причому внутрішній діаметр близький за розміром до більшості молекул низькомолекулярних ЛЗ. Підвищення розчинності завдяки використанню циклодекстринов призводить до збільшення біодоступності до 2 разів і

використується при виробництві ряду ЛЗ (піроксикам, ітраконазол, індометацин, гідрокортизон, діазепам та ін.) [14].

Кристаліграфічні параметри: поліморфізм і сольватація. Здатність органічних речовин існувати у вигляді двох і більше кристалічних форм називається поліморфізмом. Різні поліморфні форми можуть відрізнятися температурою плавлення, гігроскопічністю, фізичної і хімічної стабільністю, розчинністю, біодоступністю, технологічними параметрами. При цьому метастабільні форми, як правило, характеризуються більшою швидкістю розчинності в порівнянні зі стабільною кристалічною поліморфною формою. Відмінності між розчинністю поліморфних форм можуть чинити істотний вплив на біодоступність, і, відповідно, терапевтичну ефективність [15]. Наприклад, для хлорамфеніколу пальмітату, були продемонстровані істотні відмінності в розчинності між метастабільною поліморфною формою В і стабільною поліморфною формою А, що в кінцевому підсумку призводило до значному зниженню біодоступності форми А аж до терапевтичної неефективності лікарської форми на її основі. Відомий також феномен конверсії більш розчинної кристалічної форми (форми II) кортизону ацетату в менш розчинну форму (форму V) в ході виробництва рідкої суспензійної форми, що супроводжується утворенням несуспензійного осаду в готовій формі. Окрім наявності декількох кристалічних форм, у лікарській речовині може існувати і аморфна форма, для якої, в силу її меншої стабільності по порівняно з кристалічними формами, може бути характерна велика розчинність і біодоступність.

Кристаліграфічні зміни первинної форми діючої речовини можуть відбуватися на етапах подрібнення-мікронізації, вологого гранулювання (переходити ангідрат-гідрати, кристалічна-аморфна форми), розпилювальної сушки (кристалічна-аморфна форма). Так, виявлений згодом перехід кристалічних форм ритонавіру в ході виробництва (з I в II) став причиною істотного зниження терапевтичної ефективності капсульної готової лікарської форми, обумовленою тим, що форма II ритонавіра характеризувалася більш ніж в два рази меншою розчинністю і, відповідно, біодоступністю [15]. Це спричинило вилучення з ринку

декількох серій ЛЗ до виявлення причин і забезпечення отримання в готовому продукті форми I діючої речовини.

Утворення сольватів (в разі водного розчинника-гідратів), асоціації молекул лікарської речовини і молекул розчинника, може розглядатися як інша кристалографічна форма (іноді іменована як псевдополіморфна форма), також модифікуюча властивість розчинення ЛЗ. В цілому, сольватація кристала знижує розчинність і швидкість розчинення, впливаючи, таким чином, на біодоступність зокрема погано розчинних ЛЗ, яка істотно залежить від швидкості розчинення. Наприклад, для безводної форми ампіциліну характерна значно більш швидка розчинність і абсорбція в порівнянні з тригідрату ампіциліну.

Вивчення кристалографічних властивостей лікарської речовини (в тому числі в цільовому розчині), а також відмінностей в характеристиках різних поліморфних форм, являється важливою умовою вибору оптимальної з точки зору стабільності і розчинності кристалографічної форми для отримання фармацевтичної форми з заданими властивостями. Важливим аспектом даної проблеми є здатність взаємного переходу кристалічних і аморфних форм в процесі виробництва і зберігання під впливом різних фізико-хімічних факторів, що вимагає ретельного вивчення аспектів кристалографічної нестабільності і прийняття заходів щодо забезпечення умов, для запобігання небажаних змін кристалічної структури субстанції [16].

Площа поверхні і розмір часток. Відповідно до рівняння розчинності, збільшення загальної площі поверхні, яка контактує з рідким середовищем шлунково-кишкового тракту, сприяє підвищенню розчинності. Чим менший розмір частинок може бути досягнутий, тим більше площа активної поверхні, більша швидкість (і у визначених випадках ступінь) розчинення і вище біодоступність. Даний фактор особливо є значущим для погано розчинних ЛЗ. Класичним прикладом впливу розміру часток на біодоступність є гризеофульвін, для якого продемонстровано збільшення біодоступності в два рази при зниженні розміру часток з 10 мкм (специфічна площа поверхні дорівнює 0,4 м²/г) до 2,7 мкм (специфічна площа поверхні = 1,5 м²/г). Істотне підвищення біодоступності при зниженні розміру часток було показано для багатьох ЛЗ (ацетилсаліцилова кислота,

ібупрофен, напроксен, толбутамід, нитрофурантоин, діоксин і багато інших). Для багатьох погано розчинних ЛЗ для отримання частинок з найменшим розміром використовується метод мікронізації. Слід, однак, пам'ятати про два негативних факторах, які супроводжують процес значного зменшення розміру частинок. З одного боку, значне підвищення біодоступності в порівнянні з клінічно вивченим аналогом може змінювати профіль безпеки ЛЗ аж до розвитку серйозних побічних реакцій. Виходячи з цього для виділених ЛЗ (особливо мають вузький терапевтичний інтервал і виражену залежність біодоступності від розміру часток) фармакопейними статтями визначається оптимальний розмір часток, дотримання якого в ході виробництва готової форми частиною вимог до готової лікарської форми. З іншого боку ряд погано розчинних ЛЗ при досягненні певної ступеня подрібнення починають проявляти властивості агрегації, що призводить до зниження площі активної поверхні і в кінцевому підсумку біодоступності. Такими властивостями, наприклад, мають ацетилсаліцилова кислота, фенобарбітал та інші.

Одним із способів подолання даного небажаного аспекту є проведення мікронізації (подрібнення) в присутності будь-якого змочувального або гідрофільного агента (наприклад, полісорбата 80), що дозволяє домогтися тонкого подрібнення і великої активної площі без ефекту агрегації [17].

Хімічна стабільність. У разі якщо Лз проявляє властивості хімічної нестабільності, піддаючись кислотному або ферментного гідролізу в просвіті шлунка, перехід його в розчинний стан в шлунку буде означати зниження вмісту діючої речовини і зниження біодоступності аж до втрати ефективності. Для даної групи ЛЗ використовується ряд технологічних підходів і хімічна модифікація, спрямовані на уповільнення переходу речовин в розчинний стан. Кишкова покриття, капсулювання вання, мікрокапсулювання, уповільнення вивільнення спрямовані на запобігання руйнування діючої речовини в шлунку [18].

Допоміжні речовини. Історично допоміжним речовинам відводилася роль абсолютно інертних речовин, необхідних для формування лікарняної форми. Однак стрімкий розвиток фармацевтичної технології призвело до істотного підвищення ролі допоміжних речовин в можливості реалізації належного терапевтичного

ефекту. При цьому вплив допоміжних речовин на терапевтичний ефект також може бути як вкрай позитивним, так і вкрай негативний і реалізується здебільшого на рівні вивільнення, розчинення і поглинання діючої речовини. кожна з груп допоміжних речовин і її окремо взяті представники здатні в різній ступеня моделювати фармакокінетичні параметри ЛЗ [19].

Наповнювачі. Будучи найбільш інертними з точки зору своєї функції в готовій лікарській формі, дана група речовин може, значно вплинути на процес вивільнення і розчинення чинної осечовинни. Кожен з використовуваних в фармацевтиці наповнювачів має сукупністю специфічних технологічних і біофармацевтичних характеристик, надається в кінцевому підсумку значущий вплив на параметри готової лікарської форми і вивільнення діючої речовини. Наприклад, лактоза (марки Fast-Flo і безводна) характеризується значно кращою розчинністю в порівнянні з мікрокристалічною целюлозою (МКЦ) . Один і той же з хімічної точки зору наповнювач може мати зовсім різні технологічні властивості. Для лактози характерні істотні відмінності між різними видами даного наповнювача, що було підтверджено фізико-хімічними і функціональними вимірами. Крім відмінностей розміру і форми частинок звичайної [20].

2.6. Висновки до розділу

Таким чином, різноманіття вищевказаних біофармацевтичних факторів значно впливає на кінцеві властивості таблетованих мікросистем, що в кінцевому підсумку може приводити до істотних відмінностей у біодоступності і реалізується в терапевтичному ефекті. Повна оцінка всіх біофармацевтичних факторів на етапі фармацевтичної розробки, визначення оптимального складу і параметрів виробничого процесу вимагають глибоких знань не тільки в розрізі цілої низки фармацевтичних і хімічних наук, а й зачіпає ряд інших сфер наукових знань, включаючи фармакологію, фізіологію (в тому числі патологічну фізіологію для моделювання процесу за умови зміни нормальних фізіологічних параметрів), ряд

напрянків фізичних наук, математичне моделювання. Нехтування біофармацевтичних факторами може призвести до створення лікарської форми з властивостями, що не забезпечують оптимальне всмоктування і біодоступність ЛЗ, що в кінцевому підсумку може надати значущий вплив на фармакотерапевтичний ефект аж до його втрати і розвитку у пацієнта жізнеугрожаючого стану. Вивчення і адекватне застосування даних знань сприяє оптимізації фармацевтичних і фармакокінетичних властивостей готової твердої лікарської форми і має розглядатися як невід'ємна частина фармацевтичної розробки створюваних ЛЗ.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Біодоступні форми препаратів кальцію

Отже, говорю відразу, кальцій є рекордсменом за кількістю, що міститься в організмі людини, в порівнянні з усіма іншими мікроелементами. Так, у дорослої людини середнього віку вагою близько 70 кг міститься приблизно півтора кілограма кальцію. Так що це дуже важливий мікроелемент в нашому організмі.

Крім формування кісток і зубів, кальцій бере участь у багатьох життєво важливих процесах, в тому числі, в освіті та проведенні нервових імпульсів, допомагаючи правильно скорочуватися всім м'язам організму. І навіть незначні коливання рівня кальцію в крові можуть призвести до судом або до грубих порушень гомеостазу (гомеостаз - внутрішнє урівноважене стан організму).

Як приймати кальцій. Порівняння з'єднань. При будь-якому способі життя і харчування, корисними будуть курси прийому харчової добавки з кальцієм для профілактики і лікування його дефіциту в організмі. Безумовним плюсом такої форми є те, що кальцій легко і в достатній мірі засвоюється.

У добавках головним чином використовують кальцій у вигляді наступних сполук:

- цитрат кальцію, як правило, коштує трохи дорожче інших, але має на те законні причини, так як в такому вигляді добавка дуже добре всмоктується, навіть при хворобах шлунка і кишечника. Саме Цитрат кальцію рекомендують приймати віці 60+.

- фосфат кальцію – має найвищу серед усіх видів добавок швидкістю всмоктування. Також, на відміну від інших сполук кальцію, фосфат кальцію не викликає явища запору. Це не означає, що інші добавки 100% викличуть запор і

метеоризм, але такі стани допускаються і за умови, що людині властиві запори, краще зупинити вибір саме на фосфаті кальцію.

- хелат кальцію – особлива форма кальцію з амінокислотами. Завдяки, тому що кальцій "захований" в амінокислотах, організм приймає його дуже добре без зайвих перетворень. Така форма кальцію інертна і не порушує кислотний баланс. Так як молекула велика то більшу дозування хелати кальцію складно вмістити в 1 капсулу, тому денна порція такого кальцію буде складатися не з однієї капсули, але сама форма дуже хороша за всіма показниками.

- гідроксиапатит кальцію-форма кальцію, яку отримують з джерела живого походження (кісткова тканина великої рогатої худоби). Як правило паралельно з такою формою кальцію йде додатково колаген 1 типу і фосфор, що робить її максимально схожою на форму людини. В результаті такої кальцій добре засвоюється кістковою тканиною і тканиною зубів. Вміст кальцію в препаратах та їх направленість зазначенні в таблицях 3.1 та 3.2.

- карбонат кальцію – напростіша форма з'єднання і дуже популярна серед "аптечного" кальцію. За своїми властивостями займає проміжну позицію. Головна перевага - вартість добавок з карбонатом кальцію в більшості випадків найнижча.

Таблиця 3.1

Вміст елементарного кальцію в препаратах

Препарат	Вміст кальцію в препаратах,%
кальцій хлорид	27.3
кальцій глюконат	9.3
кальцій фосфат	40
кальцій цитрат	21
Кальцій карбонат	40

Фармакологічна направленість препаратів кальцію

Назва препарату	Зміст	Дія
кальцій хлорид	водний розчин солі CaCl_2	протиалегрічна, гемостатична, антитетанічна
кальцій глюканат	кальцієва сіль глюкованої кислоти	протиалегрічна, гемостатична, антитетанічна
кальцій гліцерофосфат	гліцерофосфат кальцію	анаболітична, тонізуюча
кальцій лактат	кальцієва сіль молочної кислоти	аналог глюконату кальцію
кальцій карбонат	кальцій карбонату	донор кальцію при дефіциті елемента

Вітамін D. Часто можна побачити комбінацію кальцію і вітаміну D. Справа в тому, що це взаємно потенціюють (підсилюють дію один одного) речовини. Крім того, вітамін D не всмоктується в кишечнику без кальцію, магній і цинк. Також кальцій часто комбінують з магнієм і цинком, так як всі три мікроелемента беруть участь в профілактиці остеопорозу

Слід розділити вживання кальцієвої добавки з залізом, як мінімум 2-х годинним часовим інтервалом. Також, за 2 години до і після прийому кальцію не рекомендується вживати спиртні напої, так як етиловий спирт знижує всмоктуваність кальцію в тонкому кишечнику [21].

3.2. Покращення і визначення біодоступності препаратів на основі кальцію

В цьому розділі ми підсумкуємо визначення кількісного вмісту загального і розчинного кальцію в кальцевмісних фармацевтичних препаратах і біологічно активних добавках.

Матеріали і методи які ми будемо використовувати. Кількість лікарських препаратів та БАДів, які використовуються для заповнення втрат кальцію постійно збільшується. Поряд з давно використовуваними для заповнення втрат кальцію препаратами (кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат) останнім часом стали активно застосовуватися нові. Однак в більшості з них не вказано, завищеного або занижено вмісту кальцію [22].

Оскільки висновок про якість лікарських засобів можна зробити тільки на підставі аналізу проби, нами були дослідженні кілька найбільш популярних кальцевмісних препаратів.

Відбір вибірок готових лікарських проб здійснювали відповідно до вимог інструкцій з контролю, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України, тільки з непошкоджених закупорених і упакованих відповідно до вимог нормативно-технічної документації пакувальних одиниць.

У фармацевтичному аналізі використовувались різні методи дослідження. Однак хімічні методи аналізу виявилися найнадійнішими та найефективнішими: вони дають можливість виконати аналіз швидко і з високою точністю. У разі сумнівах в результатах аналізу останнє слово залишається за хімічними методами. Виходячи з цього для визначення кальцію ми використовували гравиметричний і титриметричний методи аналізу, які відрізняються великим ступенем точності і високої достовірністю. Загальний вміст кальцію визначали шляхом оголення досліджуваних зразків в муфельній печі при температурі 400-5000С, розчиненням в соляній кислоті з наступним комплексометричним титруванням трилоном Б. Вміст розчинного кальцію ми визначали, створюючи модель шлункового соку з соляної кислоти і з подальшим титруванням трилоном Б. Метод комплексометричним

титруванням кальцію заснований на реакції утворення міцних комплексів динантрієм солі кальцію етилендіамінтетраоцетової кислоти (трилон Б) з іонами металів, зокрема Ca^{2+} . Найбільш сприятливою для комплексоутворюючої реакції кальцію середовища є рН 8-10. Тому титрування проводили в присутності аміачного буфера при рН 10. Як індикатор використовується еріохром чорний Т (хромовий темно-кальцію синій). Індикатор утворює з іонами кальцію комплексних з'єднань фіолетового кольору. При титрування розчину трилоном Б в точці еквівалентності фіолетове забарвлення переходить в синє. Для аналізу використовують кальцію тільки реактиви аналітичної кваліфікації та дистильовану воду: хлорид амонію, аміак, кальцію трилон Б, карбонат кальцію, соляна кислота, еріохром чорний Т [23].

Для визначення загального і розчинного кальцію в фармацевтичних препаратах і Бадах кальцію готували проби за методикою. Вміст іонів кальцію в перерахунку на 100 кальцію г лікарського препарату у відсотках розраховували за формулою:

$$\%C = \frac{M \times N \times V_t \times V_c}{1000 \times V_a \times m} \quad (3.1)$$

де:

M - атомна маса кальцію; N - нормальність розчину трилону Б, г×екв / л; V_T - об'єм витраченого 0,1 н розчину титранту, мл;

V_c - обсяг проби, взятій для визначення, мл;

V_a - обсяг отриманого екстракту, мл;

m - маса проби, взятої для аналізу, м.

Повторюваність методу становить $\pm 0,04$ ммоль / л, що кальцію відповідає приблизно 2 краплях розчину трилону Б кальцію. Результати досліджень наведені в таблиці 3.3: [24].

Таблиця.3.3

Зміст загального і розчинного кальцію в досліджуваних препаратах

Препарат кальцію	Вміст розчинного кальцію, % (в перерахунку на суху речовину)	Загальний вміст кальцію, % (в перерахунку на суху речовину)
Кальцид	54–59	67–68
Кальцій D ₃ Нікомед	59–65	67–68
Кальцемін	47,2–49	91,7–96,9
Кальцин	10,3–11,2	78,5–78
Комплівіт кальцій D ₃	56,1–64,1	88–89,8
Кальцій Актив	3,1–4,5	6,8–6,1
Гірний кальцій	61,7–61,6	74,2–76,4
Глюконат кальцію	16,9–19,4	76,8–83,3
Натекаль D ₃	41,8–41,2	67,8–69,1
Кальцій-D ₃ з вітамінами	59,2–60,2	66,6–68,4
Вітрум Кальцій	51,7–56,7	66,4–68,2
Крейда	19,5–21,4	78,9–84,1
Ячна шкарлупа	45,8–46,1	66,6–68,3

3.3. Біодоступні форми препаратів магнію

Магній – мінерал, який має вирішальне значення для роботи нашого організму. Розповідаємо, чим він мінерал може бути корисний, дозування та правила прийому мінерал. Магній – четвертий за вмістом мінерал у вашому мінерал організмі. Він допомагає підтримувати в нормі артеріальний тиск, мінерал міцність кісток та рівномірний серцевий мінерал ритм.

Форми магнію:

- цитрат магнію – одна з найпоширеніших мінерал форм магнію, яку можна легко придбати в інтернеті або мінерал в магазинах у всьому світі. Деякі дослідження показують, що цей мінерал тип є однією з найбільш біодоступних форм мінерал мінералу й легше засвоюється у шлунково мінерал -кишковому тракті, ніж мінерал інші. Використовується для підвищення мінерал рівня магнію в організмі. Завдяки своєму природному мінерал мінерал послаблювальному ефекту його також іноді використовують у більших дозах мінерал для лікування запору. Також він має седативні властивості, тож мінерал часто використовується як заспокійливий засіб для полегшення симптомів, мінерал пов'язаних з депресією та тривогою, але для цього мінерал необхідні додаткові дослідження.

- гліцинат магнію – ця форма магнію зустрічається у багатьох мінерал продуктах, багатих білком, таких як риба, м'ясо, молочні продукти мінерал та бобові. Гліцин часто використовують як самостійну дієтичну добавку для поліпшення мінерал сну та лікування різних запальних станів, мінерал включно з хворобами серця та діабетом. Гліцинат магнію мінерал легко всмоктується й має заспокійливі властивості. Це допомагає зменшити тривогу, депресію, стрес та безсоння.

- оротат магнію легко всмоктується та не має сильних проносних мінерал ефектів, характерних для інших форм. Ранні мінерал дослідження показують, що завдяки унікальній ролі мінерал оротової кислоти у шляхах виробництва енергії мінерал у вашому мінерал серці та тканинах судин він сприяє здоров'ю серцево

мінерал -судинної системи. Саме тому така форма популярна мінерал серед спортсменів та любителів фітнесу мінерал й допомагає людям із серцевими захворюваннями.

- мінерал оксид магнію — це сіль, мінерал яка поєднує мінерал магній і мінерал кисень. Він природним чином утворює мінерал білу порошкоподібну речовину і може мінерал продаватися у формі порошку мінерал або капсули. мінерал Цей тип зазвичай не мінерал застосовується для профілактики або лікування дефіциту магнію, оскільки мінерал він погано засвоюється шлунково-мінерал кишковим трактом. Натомість його частіше мінерал використовують для короткочасного полегшення печії мінерал, покращення мінерал травлення, мінерал полегшення симптомів запору та для лікування мінерал й профілактики мігрені.

- мінерал хлорид магнію легко засвоюється організмом і застосовується для лікування печії мінерал, запорів та низького рівня магнію. Крім того, мінерал використання кремів з вмістом магнію мінерал допомагає полегшити м'язову хворобливість, але водночас мінерал рівень елемента в організмі не мінерал змінюється.

- лактат магнію – ця кислота мінерал не тільки виробляється м'язами та клітинами крові, але й виготовляється мінерал для використання в якості консерванту та ароматизатора. Лактат магнію використовується мінерал для лікування стресу й тривоги (але потрібні додаткові дослідження) й ефективний як дієтична добавка. Його особливість полягає в тому, що він щадніше впливає на вашу травну систему. Це важливо для людей, яким потрібно регулярно приймати великі дози магнію або які погано переносять інші форми.

- малат магнію дуже добре всмоктується у вашому травному тракті, що робить його чудовим варіантом для швидкого поповнення запасів речовини в організмі.Рекомендується застосовувати його для лікування симптомів, пов'язаних з фіброміалгією та синдромом хронічної втоми. Однак наразі немає вагомих наукових доказів мінерал, що підтверджують це використання. мінерал

- таурат мінерал магнію містить амінокислоту таурин. Дослідження показують, що адекватне споживання мінерал таурину та магнію відіграє певну роль

у регуляції рівня цукру мінерал в крові. Таким чином, ця мінерал конкретна форма елемента підтримує здоровий рівень мінерал цукру в крові та нормалізує кров'яний тиск.

- L-треонат магнію – мінерал ця форма препарату також легко засвоюється організмом. L- мінерал треонат магнію часто використовується для стимулювання роботи мінерал мозку й допомагає контролювати такі розлади, як депресія та мінерал вікова втрата пам'яті.

- сульфат магнію часто розчиняється у воді для купання, щоб мінерал заспокоїти болі в м'язах та зняти стрес мінерал. Він також іноді міститься у засобах догляду мінерал за шкірою, таких як лосьйон або мінерал масло для тіла. Хоча мінерал адекватний рівень магнію може відігравати певну роль мінерал у розслабленні м'язів та знятті стресу, є мінерал дуже мало доказів того, що мінерал ця форма добре засвоюється через шкіру. мінерал Кількість магнію в препаратах зазначені в таблиці 3.4 [25].

Таблиця 3.4

Кількість магнію в препаратах

Назва препарату	Фармокологічна група	Джерело магнію	Кількість магнію в мг
Магне В6	ліки	цитрат	100,3
Магній плюс	ліки	Лактат та карбонат	48,5
Панангін	ліки	аспарагінат	13,8
Промаксан	ліки	лактат	40,1
Аспаркам	ліки	аспарагінат	14,1

Побічні ефекти. Іноді лікарі жартують, що багато магнію не буває саме через його заспокійливі властивості, але все ж магнію таки з прийомом цієї добавки магнію треба бути обережним. Іноді магній магнію може викликати нудоту, судоми та діарею.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Крім того магнію, як і будь-який лікарський засіб, магній може взаємодіяти магнію магнію з іншими ліками, тому магнію потрібно бути обережними. Наприклад, він може вступити у взаємодію магнію з діуретиками, ліками для серця або антибіотиками. магнію Тому перед прийомом препаратів зі вмістом магнію краще проконсультуватись з лікарем магнію.

Протипоказання. Люди, які страждають на цукровий діабет, кишкові магнію захворювання, хвороби серця або магнію нирок, не повинні приймати магній самостійно магнію. Призначити його та вказати магнію дозування може лише ваш лікар.

Передозування. Ознаки магнію передозування – нудота, діарея, низький кров'яний тиск, м'язова магнію слабкість та втома. У дуже високих дозах магній магнію може призвести до летального результату.

Продукти з високим вмістом магнію магнію: зелені листові овочі (шпинат, капуста магнію, авокадо, горіхи (мигдаль, арахіс магнію, кеш'ю), насіння (гарбузове, чіа), овочі (картопля, морква, броколі магнію), бобові (квасоля, горох, едамаме та соя), магнію цільнозернові злаки вівсянка, пшениця, коричневий рис).

3.4. Покращення біодоступності препаратів на основі магнію за рахунок покращення ефективного транспорту іонів Mg^{2+}

Цитрат-аніон як основа ефективного транспорту іонів Mg^{2+} . Цитратами називаються солі магнію лимонної кислоти. Цитрати використовуються для виготовлення сучасних магній препаратів. магнію Так як цитрат магнію

характеризується високою розчинністю у воді, це значною мірою зумовлює високу маґнію біодоступність іонів Mg^{2+} .

Однак хороша розчинність цитратів в воді далеко маґнію не єдина їхня перевага. Цитрат-аніон є маґнію центральним субстратом циклу Кребса (який навіть має альтернативні маґнію назви - «цитратний цикл» або «цикл лимонної маґнію кислоти»). Цитрат також специфічно взаємодіє з маґнію білками – транспортерами дикарбоксилату [26].

Слід підкреслити, маґнію що сам цитрат і маґнію всі його метаболіти, утворені в циклі Кребса маґнію, є ендogenousними молекулами, тобто є компонентами метаболізму людини маґнію. Практично повна утилізація цитрату (перетворення в вуглекислий маґнію газ і воду) робить його ідеальним переносником маґнію маґнію. Можна сказати, що цитрат- маґнію аніон представляє собою повністю біодеградууючий і тому «Екологічно маґнію чисту» тару для транспорту іонів маґнію Mg^{2+} всередину клітин. Цитрат маґнію маґнію має ряд вкрай важливих фармакокінетичних особливостей. Аніон маґнію, з'єднаний з маґнієм (Окис, хлорид, глюконат, лактат маґнію, цитрат і т. д.), Впливає маґнію на процес біозасвоєння маґнію і тим самим призводить до відмінностей в маґнію фармакодинаміці . Так, сполуки маґнію маґнію розрізняються за розчинністю (і, маґнію відповідно, по біодоступності) в десятки маґнію разів [27]. Наприклад, неорганічні з'єднання оксид маґнію маґнію, широко використовується в препаратах маґнію 1 маґнію -го покоління, практично нерозчинних у воді. маґнію Навіть в соляній кислоті шлунка розчиняється не маґнію більше 45% від введеного кількості MgO .

Цитрат маґнію характеризується найвищою маґнію розчинністю серед органічних і неорганічних солей маґнію: при температурі 20- маґнію 25 ° С масова частка без водневого цитрату маґнію маґнію досягає 55% (т 55 г цитрату маґнію можуть маґнію бути повністю розчинені в 45 мл води). Одержуваний розчин прозорий і має приємний кисловатий смак [28].

У складі цитрату маґнію і маґнію іон маґнію, і цитрат-аніон є дуже важливими компонентами метаболома, які специфічно взаємодіють з рядом білків

магнію. Наприклад, цитрат специфічно взаємодіє, принаймні, з магнію 12 білками які можна умовно віднести до трьох функціональних магнію груп:

- іонні канали, які беруть участь в транспорті цитрату,
- біосинтетичні ферменти,
- білки, залучені в гомеостазі заліза.

Результати аналізу біологічних ролей білків, дозволяють зробити декілька цікавих висновків про механізми терапевтичного впливу іона цитрату. По-перше, цитрат магнію – ефективний тромболітик, так як і магній і цитрат володіють власним антикоагулятивною дією. Цитрат активує осмосенсорний канал типу TRPV4, що робить прямий вплив на рН і гомеостаз електролітів, здійснює активацію калликреїна, що сприяє тромболізу [29].

По-друге, за рахунок специфічних взаємодій з карбоксилатними транспортерами цитрат-аніон специфічно транспортується всередину клітин і відповідно, направлено переносить іони магнію у внутрішньоклітинний простір. Зокрема, поглинання цитрату в ниркових каналцях здійснюється Na^+ / дикарбоксилатним іонним каналом-транспортером (ген SLC13A2 або NADC1), що володіє широкою субстратної специфічністю для проміжних продуктів циклу Кребса. В експерименті у мишей з делецією гена NADC1 спостерігалось значно більший вміст в сечі різних проміжних продуктів циклу Кребса. Білок NADC1 знаходиться на поверхні епітелію проксі мінімальних ниркових каналців, і С-кінцева послідовність білка необхідна для його доставки на поверхність клітинної мембрани ниркового епітелію .

Існує дві ізоформи карбоксилатного транспортера NaDC, NaDC1 і NaDC2 . NaDC1 транспортує дикарбоксилати і цитрат в ниркових каналцях і в кишечнику, а форма білка NaDC2 є високоспецифічним транспортером сукцината і інших дикарбоксилат в печінці, мозку, нирках і плаценті. Транспортер типу NADC1 також знаходиться на ворсинчатой мембрані ентероцитів ШКТ, що пояснює розвиток проносної дії при використанні дуже високих доз цитрату магнію (десятки грам). Слід зазначити, що ефективність транспорту цитрату через іонний канал NADC1 порівняно низька, так як цей канал в основному транспортує

дикарбоксилатні продукти циклу Кребса, а цитрат є трикарбоксилатом. Проте циркулюючі рівні цитрату в плазмі в декілька разів більше, ніж всіх дикарбоксилатів разом узятих. Концентрація цитрату в крові дорівнює 135 мкмоль / л, тоді як концентрація сукцината всього 40 мкмоль / л, а концентрації інших дикарбоксилатів набагато нижче. Тому іонний канал NADC1 приєє ефективному транспорту цитрату в різних тканинах. Зауважимо, що цей іонний канал може використовуватися і для транспорту інших іонів, крім іона магнію і для калію та кальцію [30].

3.5. Висновки до розділу

1. В ході роботи було проведено аналіз змісту загального та розчинного кальцію в кальційсодержащих лікарських препаратах і біологічно активні добавки. За отриманими результатами можна зробити висновок, що не всі препарати здатні задовольняти необхідну потребу організму в біологічно доступному кальції.

2. Використання високозасвоєних органічних з'єднагь магнію є сучасною тенденцією в клінічній нутрициології. Крім цього, все більше розповсюдження набувають розчини для пиття, приготовленні безпосередньо перед вживанням.

Цитрати - одні з найбільш засвоєних солей магнію та інших есенціальних біоелементів. У організмі цитрат-аніон практично повністю перетворюється в вуглекислий газ і воду, практично повна утилізація цитрату робить його «екологічно чистою тарою» для транспорту магнію всередину клітин.

ВИСНОВКИ

1. При вивченні біодоступності макроелементів ,а саме, кальцію і магнію,ми дослідили клінічний вплив цих елементів на організм людини. Також було проведення дослідження форм медичних форм магнію (цитрат магнію, гліцинат магнію, орорат магнію, хлорид магнію, оксид магнію, лактат магнію, малат магнію, таурат магнію, L-треонат магнію, сульфат магнію) і кальцію (халат магнію, гідроксиapatит кальцію, карбонат кальцію) і їх вплив на організм.

2. На прикладі кальцію ми вираховали біодоступність препаратів на його основі.На прикладі магнію ми знайшли шляхи покращення біодоступності препаратів на його основі.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Моцарев Г.В. Карбофункциональные органосиланы и органосилоксан / Г.В. Моцарев, М.В. Соболевский, В.Р. Розенберг. – Москва: Химия, 1990. – 133 с.
2. Здоровье и тело :: спортивное питание: веб-сайт [Электронный ресурс]:<https://hardgainer.ru/hard2.view3.page10.html> (дата звернення: 11.04.2021 р.).
3. Упакованные в картонные коробки опасны для здоровья: веб-сайт [Электронный ресурс]: www.firsthealthgallery.com (дата звернення: 10.04.2021 р.).
4. Фармацевтична енциклопедія: веб-сайт [Электронный ресурс]:<https://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 09.04.2021 р.)
5. Макроэлемент // Великий тлумачний словник сучасної української мови (з дод. і допов.) // уклад. і гол. ред. В. Т. Бусел – Ірпінь: Перун, 2005. – 500 с.
6. Дослідження макро- і мікроелементного складу сировини *Geum urbanum L* /С.А. Козира, М.А. Кулагіна, О.В. Радько, А.Г. Сербін // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011.– №3. – С. 36–37.
7. Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье / И. В. Гравель, Н. В. Петров, И. А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2008. – № 7. – С. 3 – 5.
8. The use of isotopes in the determination of absolute bioavailability of drugs in humans/ Lappin, Graham; Rowland, Malcolm; Garner, R. Colin // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. –2002.– №6. – P. 419–427.
9. Полякова В.А. Изменение основных морфометрических и некоторых биохимических показателей высшего наземного растения подорожника большого (*Plantago major*) в зависимости от степени загрязнения почв города Самары тяжелыми металлами / В.А. Полякова, О.Н. Макурина // В мире научных открытий. – 2010. – №5, Ч.1– С. 53–57.
10. Hoag S. The impact of formulation on bioavailability: summary of workshop discussion/ Hoag S// The Journal of Nutritionc. –2002.–№4. – P.13–91.

11 Silicon in Agriculture: веб-сайт [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.elsevier.com/books/silicon-in-agriculture/datnoff/978-0-444-50262-9> (дата звернення: 22.04.2021 р.)

12. The Use of ROC Analysis for the Qualitative Prediction of Human Oral Bioavailability from Animal Data./ Olivares-Morales, Andrés; Hatley, Oliver J. D.; Turner, David; // *Pharmaceutical Research*. –2002.– №2. – P.720–730.

13. Christopher T. *Modern Pharmaceutics* // ed. Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes. – New York : Marcel, Dekker, 2002.– 825 p.

14. Aulton M. E. *Pharmaceutics : the science of dosage form design* / M. E. Aulton.// – Churchill Livingstone Elsevier. –2003.– 682 p .

15. Florence A.T. *Physicochemical Principles of Pharmacy* / ed. A.T. Florence, D. Attwood// – Pharmaceutical Press. –2002.— 492 p.

16. Tiana F. Characterizing the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs to the dihydrate in aqueous suspension using Raman spectroscopy // F. Tiana; *J. Pharm// Biomed. Anal.* – 2000. – Vol. 40, N 2. – P. 271-280.

17. Kurteva M. K. Comparative study on *Plantago major* and *P. lanceolata* (Plantaginaceae) as bioindicators of the pollution in the region of Asarel Copper Dressing Works / M. K. Kurteva // *Phytologia balcanica*// – 2009. – Vol. 2, N 15. – P. 261–271.

18. Snider A. D. Polymorphism in generic drug product development // A. D. Snider, W. Addicks, W. Owens // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2004. – Vol. 56, N 3. – P. 391-395.

19. Richard R. M. Excipients interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges // R. Richard, J. Z. Xing, K. M. Mackay // *Pharm. Res.* – 1996. – Vol. 13, N 8. – P.1258-1264.

20. Bharate S. S. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical ingredients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review // S. S. Bharate, S. B. Bharate, A. N. Bajaj // *J. Excipients and Food Chem.* – 2010. – Vol. 1, N 3.– P. 3-26.

21. Міцний огляд - Як правильно вибрати Кальцій:веб-сайт [Електронний ресурс]<https://sayyes.com.ua/ua/krepkiy-obzor-kak-pravilno-vybrat-kaltsiy> (дата звернення: 10.04.2021 р.)

22. Михеева Л. А. Определение содержания кальция в кальцийсодержащих лекарственных препаратах и биологически активных добавках // Михеева Л. А. Брынских Г. Т., Фролова О. В// Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2021. – № 8. – С. 137-141.

23. П. Курс аналитической химии/ Крешков А. П., Ярославцев А. А.// Кн. 2: Химия– 1991 – 324 с.

24. Бекетова Т. А. Препараты кальция в профилактике и лечении остеопороза// Бекетова Т. А // Врач – 1991. – № 10. – С. 71–74.

25. Магній: форми, переваги для здоров'я, дозування та продукти з високим вмістом: веб-сайт [Електронний ресурс] <https://life.liga.net/poyasnennya/article/magniy-formy-preimuschestva-dlya-zdorovya-dozirovka-i-produkty-s-vysokim-soderzhaniem> (дата звернення: 14.04.2021 р.)

26. Ranade V. V. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans// Ranade V.V, Somberg JC //.– 1991. – №10. – P.345-357.

27. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts/ Sriboonlue P, Jaipakdee S, Jirakulsomchok D, Mairiang E, Tosukhowong P, Prasongwatana V, Savok S// J Med Assoc Thai–1991.– № 12. – P.1506-1512.

28. Expression of EGFP/SDCT1 fusion protein, subcellular localization signal analysis, tissue distribution and electrophysiological function study/ Bai X, Chen X, Fen Z, Wu D, Hou K, Cheng G, Peng L //Sci China C Life Sci. – 2004. – № 46. – P. 137-141.

29. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls/ Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S/Int J Urol. – 2007. – № 14. – P.137-141.

30. Rayssiguier Y. Glucose-stimulated insulin secretion in rats with normal plasma calcium levels: effects of calcium deficiency// Rayssiguier Y, Chevalier F, Gueux E, Remesy C, Demigne C //J Nutr. – 1991. – № 9. – P.137-141.

