

АНОТАЦІЯ

Хомич О. О. Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю Фармація, промислова фармація (спеціалізація 15.00.01 Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню лікарського засобу (ЛЗ) у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином з протизапальною дією для профілактики та лікування запальних захворювань суглобів.

У результаті проведеного аналізу літературних джерел узагальнені дані щодо етіології, патогенезу сучасних підходів до лікування остеоартрозу.

Обґрунтовано методологію створення лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином, в основі якої лежить організована послідовність дій щодо створення відповідної лікарської форми. Розроблена методологія забезпечує відповідність конкурентоспроможності запропонованого ЛЗ.

В результаті вивчення фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ у формі сиропу встановлено, що кількість імпортованих ЛЗ становить 55 %. Одночасно показано, що лікарські сиропи вітчизняного виробника (45 %) представлені з вузьким асортиментом активно-фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Помісячний аналіз (2015 – 2017 рр) продажу в натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на препарати левокарнітину та глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому

засвідчить відповідність сполучення вказаних АФІ у формі лікарського сиропу.

На теперішній час для виробництва лікарських сиропів широко використовують такі речовини, як цукрі (глюкоза, фруктоза, ксиліт, сахароза, патока), високомолекулярні сполуки (ВМС) – агар, желатин; коригенти смаку (кислота лимонна), пластифікатори (пропіленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленгліколь-400 (ПЕГ-400)). При створенні лікарського сиропу проведено дослідження, що спрямовано на отримання лікарського сиропу з додаванням стабілізуючих агентів, зокрема кислоти лимонної та агару. При цьому основну увагу акцентовано на споживчі властивості продукту, зокрема фізико-механічні властивості (ефективна в'язкість) та смакові показники. З даною метою отримано модельні зразки, що містять різні співвідношення інверсного сиропу, кислоти лимонної та агару. З метою надання модельним зразкам пластичності до складу модельного зразку введено агар, що широко застосовується як у фармацевтичній, так й кондитерській промисловості.

Модуль 3 «Якість» (Настанова 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка») вимагає підтвердження відсутності у ЛЗ взаємодії АФІ між собою та з допоміжними речовинами. Органолептичними методами та методами кількісного визначення встановлено відсутність фізико-хімічної взаємодії глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину між собою та допоміжними речовинами (сорбіт, ксиліт, фруктоза, кислота лимонна, гліцерин, агар, кислота сорбінова) як у вигляді сухих сумішей, так і у водному розчині в тому числі в момент виготовлення, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75°C.

Враховуючи, що технологічні параметри композиції обумовлені властивостями основи-носія, а також складом рецептури, на першому етапі досліджень вивчено залежність відносної густини сиропу, як показника фізико-механічних властивостей, від комбінацій речовин, що входять до складу основи.

З метою скорочення кількості експериментів та створення доказової

бази застосовано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf. Встановлено, що оптимальним є три склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300. Рецептури даних складів відрізняються між собою кількістю кислоти лимонної та ПГ. Вказані допоміжні речовини в наведених діапазонах не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості лікарського сиропу. Тому наступним етапом досліджень стало вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Для вибору оптимальної кількості допоміжних речовин виготовлено сиропи з різним вмістом коригентів. Коригуючий потенціал зразків сиропу визначали за методикою А. І. Тенцової за п'ятибальною шкалою. Органолептичне оцінювання проведено методом «смакової карти» та формул смаку за методикою І. А. Єгорова.

За смаковими відчуттями групи дегустаторів встановлено, що оптимальним є зразок з вмістом гліцерину 5 %.

У подальшому вивчено вплив консерванта (кислота лимонна) та стабілізатора (кислота сорбінова) на органолептичні показники сиропу. Показано, що найвищий індекс смаку відмічається у сиропих з концентрацією кислоти лимонної 1 % та кислоти сорбінової 0,1 %. Крім того, кислота сорбінова у концентрації 0,1 % забезпечує мікробіологічну чистоту (метод *in vitro*) лікарського сиропу при зберіганні протягом 27 місяців.

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень нами обґрунтовано склад допоміжних речовин лікарського сиропу (у г): ксиліта 30,0; фруктози 40,0; агара 1,0; кислоти лимонної 1,0; гліцерина 5,0; кислоти сорбінової 1,0; води очищеної до 100,0.

Наступним етапом досліджень стало обґрунтування способу введення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітина до складу основи.

З урахуванням норм споживання, а також терапевтичних добових доз визначено оптимальні концентрації глюкозаміну гідрохлориду (6 г) і левокарнітина (10 г) на 100 г сиропу. Враховуючи фізико-хімічні властивості

глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину, було доцільним введення даних АФІ до складу лікарського сиропу у формі розчину у воді.

Одним з головних питань фармацевтичної розробки ЛЗ є визначення оптимального режиму промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу ведення технологічного процесу, параметрів роботи обладнання, черговістю введення діючих та допоміжних речовин. Для цього нами температурний режим плавлення (термогравіметричний аналіз) левокарнітину, глюкозаміну гідрохлориду та допоміжних речовин. У зв'язку з тим, що деструкція левокарнітину та втрата його маси починається при температурі 120°C з інтенсивним піноутворенням, технологічний процес доцільно проводити при температурному режиму 100-110 °C. Технологічний процес складається з наступних стадій: приготування основи сиропу; введення АФІ до основи сиропу; фільтрування; фасування сиропу в контейнери; етикетування контейнерів з сиропом; пакування контейнерів у пачки; пакування пачок у коробки.

Знання реологічних властивостей має важливе значення для проектування технологічних процесів при розробці лікарського засобу та його контролю якості. Враховуючи теорію реології, вивчена реологічну поведінку сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином (за допомогою ротаційного вискозіметра «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) з коаксиальними циліндрами CC27/S-SN29766).

В результаті вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей лікарського сиропу встановлено, що поступове збільшення швидкості зсуву до 200 с⁻¹ призводить до часткового розкладу системи, знижує структурну в'язкість з 7,72 Па·с до 6,46 Па·с. Протилежне зменшення швидкості зсуву призводить до повного відновлення структури сиропу – в'язкість відновлюється й перевищує початкову на 64, 5 %, (12,7 Па·с), що характеризує дану систему як систему реопексаційну. Результати дослідження дозволяють віднести сироп до систем з низьким ступенем текучості та характеризує сироп як слабо структуровану дисперсну

систему. Дана залежність характерна для систем з н'ютонівським типом течії.

Встановлено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу: опис, однорідність маси, рН (5-6), однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (85-115 %), однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів, відносна густина (1,294-1,300), показник заломлення сиропу (1,4480-1,4490), відносна в'язкість (2,440-2,450).

При дослідженні стабільності лікарського сиропу встановлено, що фізико-хімічні показники сиропу істотно не змінюються впродовж 2-х років зберігання при температурному режиму $25 \pm 2^\circ\text{C}$, вологості $60 \pm 5\%$.

Методом *in vitro* визначено кінетичні параметри для лікарського сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітина, константа швидкості та період напіввивільнення. Встановлено, що вивільнення АФІ з ЛЗ підпорядковується рівнянню першого порядку; вивільнення глюкозаміну гідрохлорида і левокарнітина з сиропу зменшується з часом; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

Узагальнення результатів фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу дозволило встановити, що він є безпечним і за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) (розділ 5.1.4, категорія 3, А. "Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення").

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином. Розроблено технологічні інструкції, проекти технологічного регламенту та методики контролю якості (МКЯ), що апробовано в умовах аптек (Бориспільська

центральна аптека № 24; КП «Яготинська центральна районна аптека №20»; ТОВ Київська аптекарська мануфактура») та у промислових умовах ПрАТ «БХФЗ» (акти апробації від 14.03.18; 25.04.18; 19.09.18 та 15.05.19 відповідно).

Новизна досліджень захищена патентами України на винахід № 120839 та на корисну модель № 117416 «Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії».

Ключові слова: технологія, склад, фармацевтична розробка, лікарський сироп, глюкозаміну гідрохлорид, левокарнітин, остеоартроз.

SUMMARY

Khomych O. O. Development of composition and technology of medicines based on glucosamine hydrochloridi and levokarnitini in the form of syrup. – Qualification scientific work as a manuscripts.

Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty Pharmacy, Industrial Pharmacy (specialization 15.00.01 Drug technology, Organization of Pharmaceutical business and Judicial Pharmacy). - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, the development of technology and research of the medicinal product in the form of glucosamine syrup with hydrochloride and levocarnitine with anti-inflammatory action for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the joints.

As a result of the analysis of the literature sources, data on the etiology, pathogenesis of modern approaches to the treatment of osteoarthritis are generalized.

The methodology for the creation syrup of glucosamine hydrochloride and levocarnitine based on an organized sequence of actions to create the appropriate

dosage form is substantiated. The methodology developed ensures the competitiveness of the proposed drugs.

As a result of the study of the pharmaceutical market of Ukraine for the presence of drugs in the form of syrup, it is established that the number of imported drugs is 55%. At the same time, it is shown that domestic syrups (45%) are presented with a narrow range of active pharmaceutical ingredients.

The monthly analysis (2015 - 2017) of sales in cash and cash equivalents showed an increase in the demand for levocarnitine and glucosamine hydrochloride preparations for oral administration to confirm the suitability of the combination of these APIs in the form of medicinal syrup.

Currently, for the manufacture of syrups are widely used substances such as sugars (glucose, fructose, xylitol, sucrose, molasses), high molecular weight compounds - agar, gelatin; flavoring corients (citric acid), plasticizers (propylene glycol (PG), glycerol, polyethylene glycol 400 (PEG-400) .

When creating a medicinal syrup, a study was conducted to obtain a medicinal syrup with the addition of stabilizing agents, in particular citric acid and agar. This focuses on the consumer properties of the product, in particular the physico-mechanical properties (effective viscosity) and taste indicators. For this purpose, we obtained model samples containing different ratios of inverse syrup, citric acid and agar.. In order to model plasticity models of the model sample introduced agar, which is widely used in the pharmaceutical, confectionery and so the industry.

Module 3 "Quality" (Guideline 42-3.1: 2004 "Medicines - Quality Guidelines: Pharmaceutical Development") requires confirmation of the lack of interaction of AFI with each other and with the excipients in the drugs. Organoleptic and quantitative methods have established the absence of physicochemical interaction of glucosamine hydrochloride and levocarnitine with each other and excipients (sorbitol, xylitol, fructose, citric acid, glycerol, agar, sorbic acid) as a dry solution including at the time of manufacture and during 3 and 7 days of storage at a temperature of 75 ° C.

Considering that the technological parameters of the composition are due to the properties of the carrier base, as well as the composition of the formulation, in the first stage of research the dependence of the relative density of the syrup as an indicator of physical and mechanical properties on the combinations of substances included in the composition of the base.

In order to reduce the number of experiments and create an evidence base, mathematical planning of the experiment using Statgraf was applied. It was found that three syrup formulations corresponding to the given relative density parameters were found to be optimal: 1,294 - 1,300. The formulations of these formulations differ in the amount of citric acid and PG. These excipients in the above ranges do not affect the relative density index, but they depend on the organoleptic properties of the medicinal syrup.

Therefore, the next stage of research was to study the effect of excipients on the organoleptic properties of the syrup. Syrups with different content of correctors are made to choose the optimal amount of excipients. The correcting potential of the syrup samples was determined by the method of AI Tentsova on a five-point scale. Organoleptic evaluation was performed by the method of "taste card" and taste formulas according to the method of IA Egorov.

The taste sensations of the panel of tasters determined that the sample with a content of glycerol of 5% is optimal.

The effect of the preservative (citric acid) and the stabilizer (sorbic acid) on the organoleptic characteristics of the syrup was further studied. It is shown that the highest taste index is observed in syrups with a concentration of citric acid 1% and sorbic acid 0.1%. In addition, the sorbic acid at a concentration of 0.1% ensures the microbiological purity (in vitro method) of the medicinal syrup when stored for 27 months.

Thus, on the basis of complex researches we have proved the composition of excipients of medicinal syrup (in g): xylitol 30,0; fructose 40,0; agar 1,0; citric acid 1,0; glycerol 5,0; sorbic acid 1,0; water purified to 100,0.

The next stage of research was to substantiate the method of introducing glucosamine hydrochloride and levocarnitine into the base.

Considering the norms of consumption, as well as therapeutic daily doses, the optimal concentrations of glucosamine hydrochloride (6 g) and levocarnitine (10 g) per 100 g of syrup were determined. Based on the physical and chemical properties of glucosamine hydrochloride and levocarnitine, it is advisable for us to enter the AphI data into a drug syrup in the form of a solution in water.

One of the main issues of pharmaceutical drug development is to determine the optimal mode of industrial production of the product, taking into account the temperature and time of the technological process, the parameters of the equipment, the order of introduction of active and auxiliary substances. To do this, we melt temperature (thermogravimetric analysis) of levocarnitine, glucosamine hydrochloride and excipients.

Due to the fact that the destruction of levocarnitine and weight loss begins at a temperature of 120 °C with intense foaming, it is advisable to carry out the technological process at a temperature of 100-110 °C. The technological process consists of the following stages: preparation of the syrup base; introduction of AphI to the basis of syrup; filtering; packing of syrup into containers; labeling of containers with syrup; packing containers in bundles; packing bundles in boxes.

Knowledge of rheological properties is important for the design of technological processes in the development of a medicinal product and its quality control. Based on the theory of rheology, the rheological behavior of glucosamine syrup hydrochloride and levocarnitine (using a rotary viscometer "Rheolab QC" (Anton Paar, Austria) with coaxial cylinders CC27 / S-SN29766) was studied.

As a result of the study of the structural-mechanical (rheological) properties of the medicinal syrup, it was found that a gradual increase in the shear rate to 200 s⁻¹ results in a partial decomposition of the system, reducing the structural viscosity from 7.72 Pa · s to 6.46 Pa · s. The opposite decrease in the shear rate leads to a complete restoration of the syrup structure - the viscosity is restored and exceeds the initial one by 64.5%, (12.7 Pa · s), which characterizes this system as a

system of reopexation. The results of the study make it possible to attribute the syrup to systems with a low degree of fluidity and characterize the syrup as a poorly structured dispersed system. This dependency is characteristic of systems with Newtonian flow type.

The physicochemical and pharmaco-technological properties of the medicinal syrup have been established: description, homogeneity of the mass, pH (5-6), homogeneity of the content of the active substance in the unit of the dosed medicinal product (85-115%), homogeneity of the mass of doses extracted from multidose containers, relative density (1,294-1,300), refractive index of the syrup (1,4480-1,4490), relative viscosity (2,440-2,450).

In the study of the stability of medicinal syrup found that the physicochemical parameters of the syrup did not change significantly during 2 years of storage at a temperature of $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humidity $60 \pm 5\%$.

In vitro kinetic parameters for medicinal syrup were determined by the method of reaction: glucosamine hydrochloride and levocarnitine release rate, rate constant, and half-life. It is established that the release of AphI from drugs is subject to the first-order equation; the release of glucosamine hydrochloride and levocarnitine from the syrup decreases over time; the speed of the release process decreases as the half-life increases.

Generalization of the results of pharmacological (toxicological characteristics, specific activity) and microbiological (antimicrobial activity, microbiological purity) studies of the medicinal syrup allowed to establish that it is safe and in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia Ukraine (SFU) (Section 5.1.4, Category 3, A. " Ready-to-use medicines for oral use and rectal administration ").

On the basis of pharmaco-technological, physicochemical, microbiological and pharmacological researches the composition and technology of medicinal syrup with glucosamine hydrochloride and levocarnitine have been substantiated. Technological instructions, drafts of technological regulations and quality control methods (MCA) approved in pharmacies (Boryspil Central Pharmacy № 24; Public

Utility Company «Yagotin Central District Pharmacy №20»; Limited Liability Company Kyiv Pharmacy Manufactory ») and in industrial conditions Private Joint Stock Company “Borschagovsky Chemical Pharmaceutical Plant” (acts of approbation dated 14.03.18; 25.04.18; 19.09.18 and 15.05.19 respectively).

The novelty of research is protected by Ukrainian patents for invention No. 120839 and utility model No. 117416 "Medicinal product in the form of a syrup for oral administration of a wide spectrum of action".

Key words: technology, composition, pharmaceutical development, drug syrup, glucosamine hydrochloride, levocarnitine, osteoarthritis.

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу. В: Вороненко ЮВ, редактор. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупіка. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупіка; 2017;(Вип 28), с. 438-46. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
2. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Військ. медицина України.2017;17(1):68-71. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
3. Хомич ОО, Дроздова АО, Давтян ЛЛ, Трохимчук ВВ. Фізико-хімічні властивості лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Військ. медицина України. 2018;18(3):91-9. (Особистий внесок – вивчення фізико-хімічних властивостей сиропу, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Статті в іноземних виданнях

4. Давтян ЛЛ, Воронкіна АС, Хомич Е.А. Маркетинговий аналіз асортимента лікарських засобів в формі сиропу на фармацевтичному ринку України. Рецепт. 2017;20(6):647-56. (Особистий внесок – проведення маркетингових досліджень, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
5. Davtian L, Khomich O, Voronkina A, Trokhymchuk V, Olifirova T. Study of compatibility of the ingredients at pharmaceutical development of medicine syrup. Asian J Pharm. 2018 Oct-Dec;12 (4):272-80. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
6. Davtian L, Voronkina A, Khomich O, Toziuk O, Voronkin D. Marketing analysis of levocarnitine and glucosamine preparations. Int J Green Pharm. 2018 Oct-Dec;12(4 Suppl):808-14. (Особистий внесок – проведення маркетингових досліджень, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
7. Davtian LL, Khomich OO, Biryukova SV, Voids GV. Reasoning of concentrations preservative in the composition of medicinal syrup. East Eur Sci J. 2019;6(46):52-55. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Патенти

8. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент України № 120839, 2017 Листопад 27. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання патенту).
9. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент

України на винахід № 117416, 2018 Лип 25. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Тези доповідей

10. Хомич ОО, Чубенко ОВ, Давтян ЛЛ. Стандартизація лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2017 Жовт 13; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2017(Вип 3), с. 320-323. (Особистий внесок – обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

11. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту. В: Котвіцька АА, Загайко АВ, Гладух ЄВ, Стрельников ЛС, Вишневська ЛІ, Половко НІ, редактори. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: зб. наук. пр.; 2018 Листоп 23; Харків: Вид-во НФаУ; 2018; (Вип 5), с. 398-402. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

12. Давтян ЛЛ, Хомич ОО. Теоретично-експериментальні основи створення сиропу. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2016 Листоп 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2016, с. 102-4.

13. Хомич ОО, Чубенко ОВ. Визначення та виявлення глюкозаміну та l-карнітину у складі сиропу. В: Матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 Квіт 26-28; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 541.

14. Войтенко ГМ, Хомич ОО, Давтян ЛЛ, Воронкіна АС, Каханов ІВ. Визначення гострої токсичності ЛЗ у формі сиропу при одноразовому застосуванні. В: Матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 Квіт 26-28; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 439.

15. Хомич ОО. Методологічна основа розробки складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини та фармації 2018; 2018 Квіт 6; Київ, Карлові Вари. Київ; 2018, с. 324-9.
16. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Основні показники контролю якості лікарського сиропу. В: Матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2017 Квіт 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 128.
17. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Вибір консерванту для лікарського сиропу. В: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ). 2018 Квіт 18-25, 2018 Травн 30; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 180.
18. Хомич ОО, Воронкіна АС, Давтян ЛЛ. Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу. В: Посилкіна ОВ, Літвінова ОВ, Онищенко ЯГ, редактори. Матеріали VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2018 Жовт 25-26; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2018, с. 143-7.