

ADVANCES OF SCIENCE

**Proceedings of articles the international
scientific conference
Czech Republic, Karlovy Vary -
Ukraine, Kyiv, 21 December 2018**

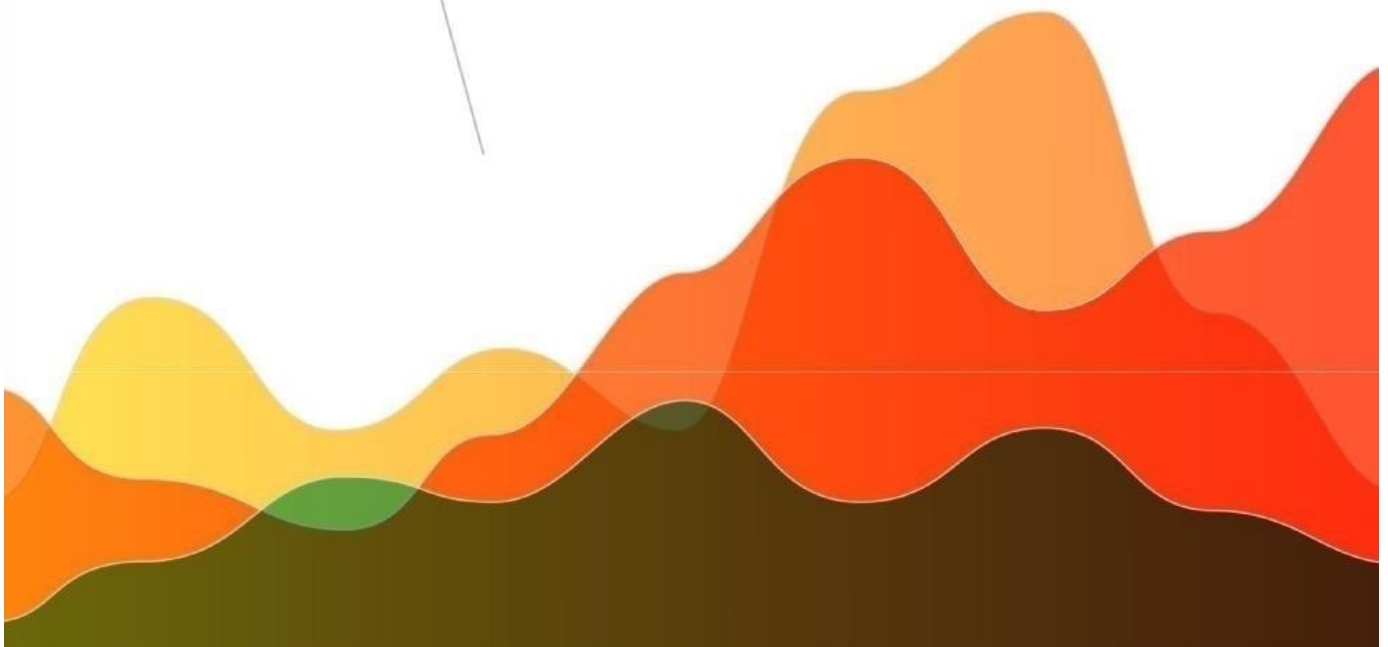


Table of Contents

1.	ГМОШИНСКИЙ Н. В., СИНЯЧЕНКО О. В., САМОЙЛЕНКО Г. Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ: ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.	6
2.	ПИЛИПЕНКО Р. В., СИНЯЧЕНКО О. В., СИНЯЧЕНКО Ю. О. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.	14
3.	СОКРУТ Н. В., СИНЯЧЕНКО О. В., СОКРУТ О. П. СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГОНАРТРИТОМ И КОКСАРТРИТОМ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ В СВЯЗИ С ОСТЕОАРТРОЗОМ.	22
4.	САВОХИНА М.В. СОВРЕМЕННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.	28
5.	ЧЕРОЙ Л.І. ОГЛЯД ЕКОЛОГІЧНИХ ПРОБЛЕМ У НИЖНЬОМУ ДУНАЇ (УКРАЇНСЬКА ЧАСТИНА).	32
6.	SVIATOSLAV TSEBRYK, ALINA POKRYSHKO. ANNUAL PREVENTIVE PARASITOLOGICAL SURVEY OF STUDENTS IN TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY.	44
7.	SHYSHKIN I. O., LESHKINOV V. A., GELMBOLDT V. O. SYNTHESIS, SOME PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF 4-CARBOXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE.	47
8.	РУБАН О. А., ОРЛЕНКО М. В., МАСЛІЙ Ю. С. РОЗРОБКА СКЛАДУ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ТАБЛЕТОК.	49
9.	НАЙЄВСКА М. YU., BARKOVSKA M. V., CHERESHNOVSKA O. P., MORHUN A. O., DZIVULSKA A. M. CLINICAL AND SEROLOGICAL FEATURES OF SYPHILITIC INFECTION IN CHERNIVTSI REGION.	60
10.	ГЕВКАЛЮК Н.О., ГЕТЬМАН І.Ю., ВРУБЛЕВСЬКА Х.В. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МОТИВАЦІЇ НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ДИТЯЧОЇ СТОМАТОЛОГІЇ.	66
11.	ТОМАРОВСЬКА Л. Ю., БАЮРКА С. В., КАРПУШИНА С. А. ВИЯВЛЕННЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АТОМОКСЕТИНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ В УМОВАХ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ.	73
12.	МНУШКО З.Н., ПЕСТУН И.В. ОСОБЕННОСТИ	77

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ТАБЛЕТОК

РУБАН О. А.

доктор фармацевтичних наук, професор

зав. кафедри заводської технології ліків

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

ОРЛЕНКО М. В.

магістрант 2 курсу, групи 1в

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

МАСЛІЙ Ю. С.

кандидат фармацевтичних наук, доцент

доцент кафедри заводської технології ліків

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

На сьогоднішній день атеросклероз представляє найбільшу небезпеку для здоров'я людини. І відсутність ефективної лікувальної терапії може призвести до небезпечних для життя наслідків і ускладнень: ішемія, інфаркт, інсульт та ін. [7, 16].

Медикаментозне лікування атеросклерозу полягає в застосуванні гіполіпідемічної терапії, яка стабілізує атеросклеротичну бляшку, покращує функцію ендотелію судин і гальмує розвиток захворювання. Крім прийому медикаментів, необхідно дотримуватися спеціальної дієти і щоденних фізичних навантажень, які поліпшують кровообіг і зміцнюють організм [1, 10, 12].

Проведений аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів, наявних на фармацевтичному ринку України, встановив перевагу іноземних

препаратів синтетичного походження, що вимагає розробки нових ефективних та безпечних лікарських засобів українського виробництва.

Відомо, що препарати синтетичного походження не підходять для широкої первинної профілактики атеросклерозу через властиві їм побічні ефекти і широке коло протипоказань. З огляду на це, в лікуванні та профілактиці даної патології доцільним є застосування фітотерапії [2, 4, 6].

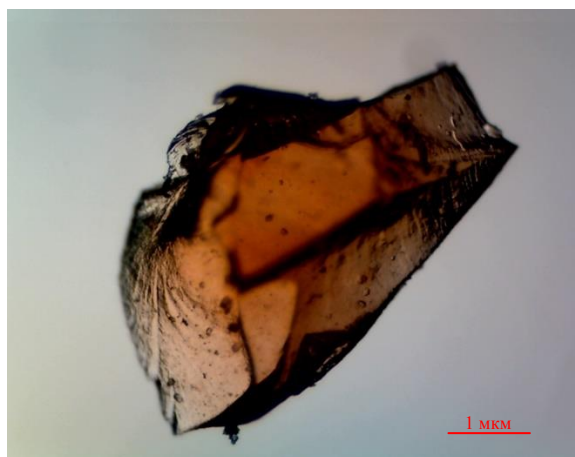
За літературними даними антихолестериновий раціон пацієнта обов'язково повинен бути збагачений рослинними оліями, багатими на поліненасичені жирні кислоти, оскільки Омега-3 захищають судини від проникнення в їх стінку холестерину, підвищуючи їх еластичність і піддатливість до розтягування; стабілізують функції біомембран клітин іншими судин; нормалізують електрофізіологічні процеси в них і попереджають виникнення тромбів [8, 15]. Олія льону займає перше місце серед рослинних жирів за вмістом незамінних поліненасичених жирних кислот – лінолевої і ліноленової, необхідних для нормального функціонування біологічних мембран. Крім гіполіпідемічної дії, біологічно активні речовини насіння льону виявляють виражену протизапальну дію, підвищують захисні сили організму, гальмують ліпоїдоз стінок судин, попереджають розвиток тромбів, знижують коагуляцію крові та стабілізують рівень її згортання [3, 9, 11].

Пектин здатний сорбувати і виводити з організму мікроорганізми, токсини, біогенні токсини, анаболіки, ксенобіотики, продукти метаболізму, які здатні накопичуватися в організмі. Проаналізувавши наукову літературу, було встановлено істотний вплив пектину на холестерин, навіть у порівнянні з ефективним гіполіпідемічним препаратом ловастатин: при застосуванні пектину рівень холестерину знизився на 20 %, при прийомі ловастатину – на 40 % [14]. Як об'єкт дослідження нами був обраний пектин соняшника, отриманий на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Гонтової Т.М.

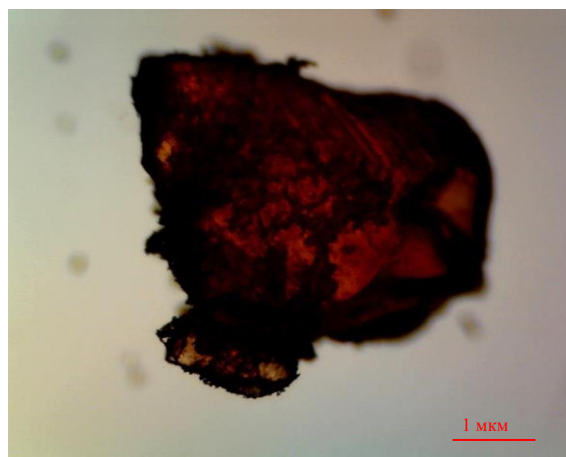
Вищенаведені характеристики лляної олії та пектину були підставою для включення цих речовин в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у

склад таблеток гіполіпідемічної дії, що розробляються.

Відомо, що першим етапом при розробці лікарського засобу у формі таблеток є дослідження фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей порошків АФІ, які дозволять спрогнозувати вибір допоміжних речовин та раціональний метод отримання даної лікарської форми [5, 13]. З цією метою нами був проведений кристалографічний аналіз порошку пектину соняшника. Дослідження проводили на 2-х серіях зразків – неподрібненого і подрібненого порошку. Результати наведено на рис. 1.



а)



б)

Рис. 1. Кристалографічний аналіз порошку пектину соняшника:

а) неподрібненого; б) подрібненого

За отриманими результатами (рис. 1а) встановлено, що, субстанція пектину являє собою прозорі частинки коричневого кольору невизначеної форми з нерівними краями. Лінійні розміри коливаються в межах 0,7-7,5 мкм. Фактор форми становить в середньому 0,61, що свідчить про неправильну (анізодіаметричну) форму частинок.

При подрібненні пектину (рис. 1б) спостерігається поява уламків з розміром 0,01 мкм з неоднорідною поверхнею та краями. За рахунок електростатичних сил відбувається утворення агломератів пектину, фактор форми яких становить 0,92, лінійні розміри не перевищують 6 мкм. Результатами досліджень встановлено, що при подрібненні формуються

частинки ізодіаметричної форми з шорсткою поверхнею, що дозволить отримати таблетки методом прямого пресування за рахунок механічного зчеплення частинок між собою.

З метою попередження зміни структури таблетки (а саме цементації) та, відповідно, погіршення її органолептичних показників і властивостей у процесі зберігання, нами було досліджено вологопоглинання пектину соняшника впродовж 6 год. при відносній вологості 100 %, 75 % та 40 %. Результати наведені на рис. 2.

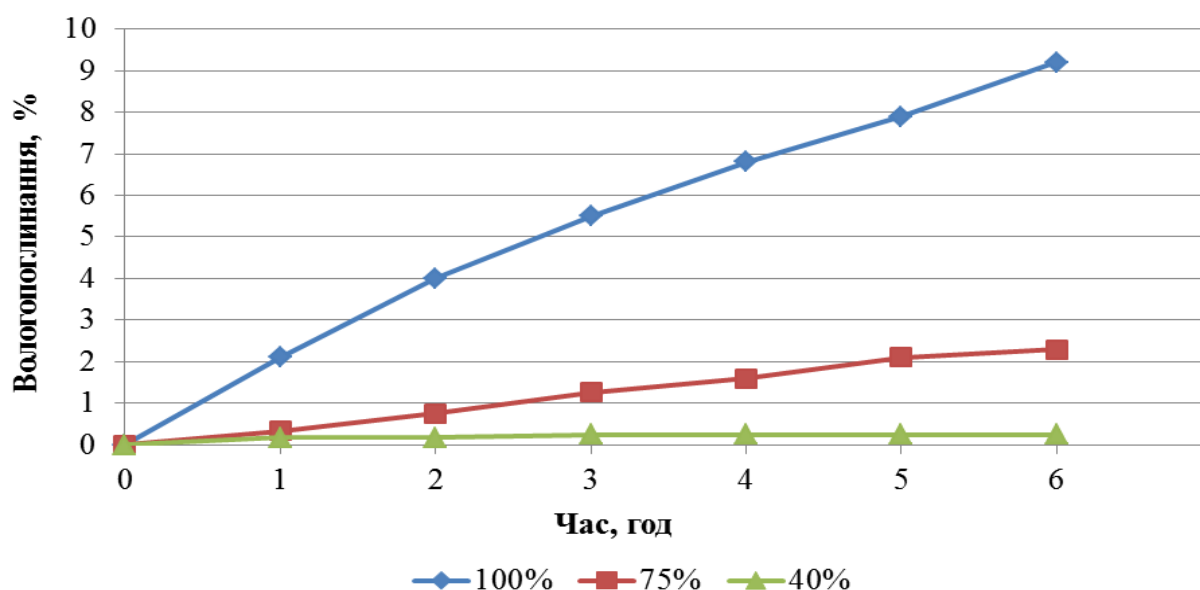


Рис. 2. Кінетика вологопоглинання субстанції пектину при різних відносній вологості повітря

В ході експерименту (рис. 2) було встановлено, що за першу годину спостереження в процесі витримування субстанції при 100 % відносній вологості вологопоглинання зразка досягло 2,0 %, а після 6 годин спостереження кількість сорбованої води пектином досягло приблизно 9,0 %. При цьому спостерігалось грудкування порошку.

При 75 % залишковій вологості вологовміст пектину протягом 6 годин зріс приблизно до 2,1 %, при цьому субстанція не змінилася за зовнішнім виглядом.

При витримуванні субстанції при 40 % відносній вологості протягом

6 год. вологопоглинання пектину збільшилось приблизно до 0,25 %. Змін у зовнішньому вигляді також не спостерігалось.

Таким чином, можна зробити висновок, що порошок пектину соняшника має помірну гігроскопічність.

З метою визначення необхідності введення до складу таблеток допоміжних речовин, нами було досліджено основні фармако-технологічні властивості пектину. Результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Фармако-технологічні властивості пектину соняшника

№ з/п	Властивості	Показники
1	Текучість, с/100 г	$56,2 \pm 1,6$
2	Кут природного укосу, град.	42 ± 1
3	Насипний об'єм до усадки, V_0 , мл	$160 \pm 0,5$
4	Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$124 \pm 0,5$
5	Об'єм після усадки, V_{2500} , мл	-
6	Здатність до усадки, $V_{10}-V_{500}$, мл	$32 \pm 0,5$
7	Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	$0,625 \pm 0,015$
8	Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ или $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	$0,806 \pm 0,015$
9	Спресовуваність, Н	70 ± 5

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Отримані дані (табл. 1) свідчать про те, що представлений зразок субстанції має досить гарну здатність до усадки та спресовуваність, але вимагає коригування показника текучості, оскільки порошок прилипав до лійки і погано висипався. Це, у свою чергу, вимагає введення допоміжних речовин, які забезпечать поліпшення текучості маси з одночасним зниженням гігроскопічності порошку. З цією метою нами були обрані речовини

вологопоглинаючого та антифрикційного характеру – аеросил марки Aerosil® 200 Pharma та Syloid FP244 [5]. Марки обирались з врахуванням того факту, що іншим АФІ у складі є олія, яку необхідно перетворити на плинну порошкоподібну масу.

Була досліджена кінетика вологопоглинання пектину при додаванні різних вологопоглинаючих агентів у кількості 1 % впродовж 6 год. при 100 % відносній вологості. Будували графіки, наведені на рис. 3.

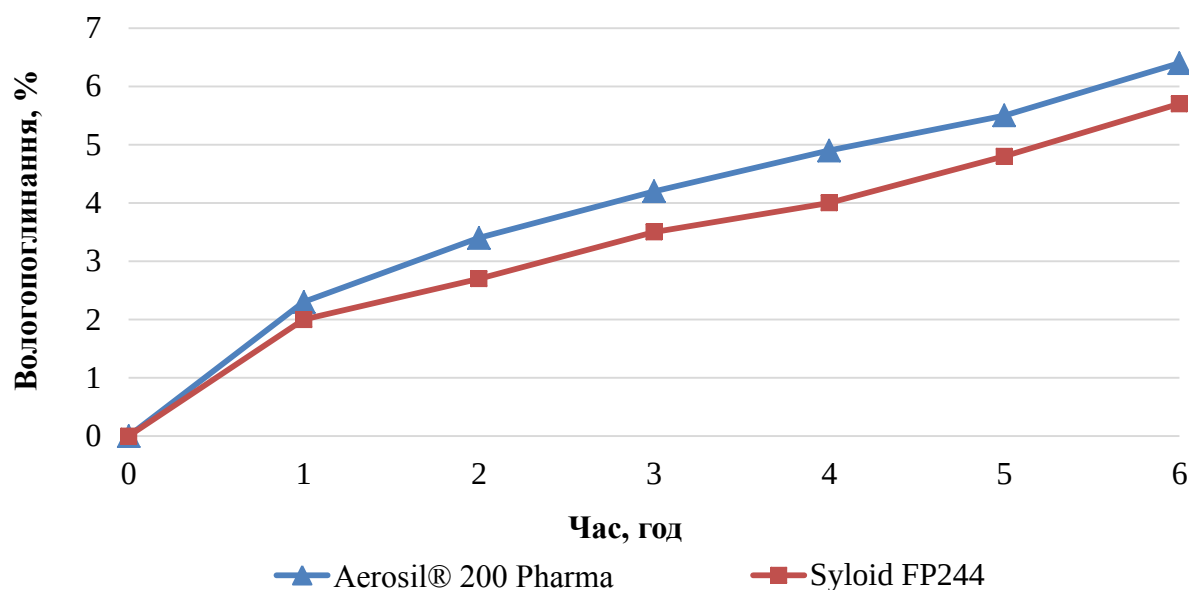


Рис. 3. Кінетика вологопоглинання пектину при додаванні різних вологопоглинаючих агентів при 100 % відносній вологості

Як видно з отриманих даних (рис. 3), при додаванні Aerosil® 200 Pharma вологовміст суміші знизився на 2,8 % на відміну від Syloid FP244, який зменшив вологовміст аж на 3,5 %. Це свідчить про кращу вологопоглинаючу здатність Syloid FP244, тому для подальших досліджень нами була обрана саме ця допоміжна речовина.

Наступні дослідження були присвячені вивченню впливу Syloid FP244 на текучість пектину в залежності від його концентрації. Результати дослідження наведено на рис. 4.

Згідно з отриманими результатами (рис. 4), підвищення кількості Syloid FP244 до 4 % покращило текучість АФІ у порівнянні з її початковим

значенням на 27 с/100 г. Але подальше збільшення Syloid FP244 до 5 % суттєво не вплинуло на зміну значення досліджуваного показника.

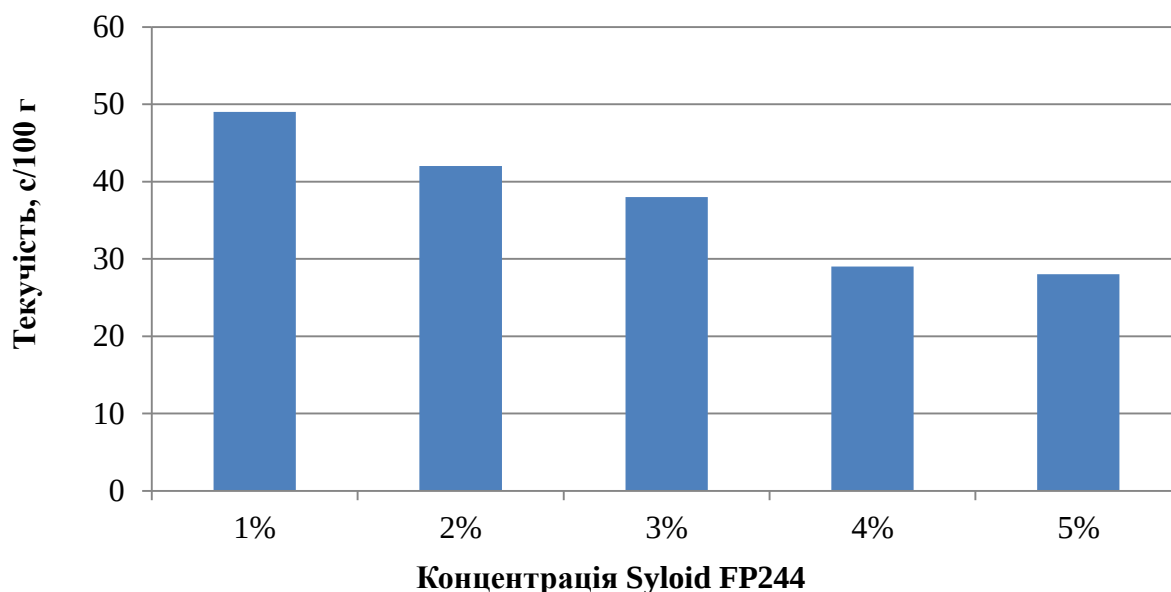


Рис. 4. Текучість пектину соняшника в залежності від концентрації Syloid FP244

Для вибору остаточної концентрації Syloid FP244 у складі таблеток також була досліджена кінетика вологопоглинання пектину при введенні адсорбенту у різних концентраціях. Графіки вологопоглинання при 100 % відносній вологості впродовж 6 год. наведені на рис. 5.

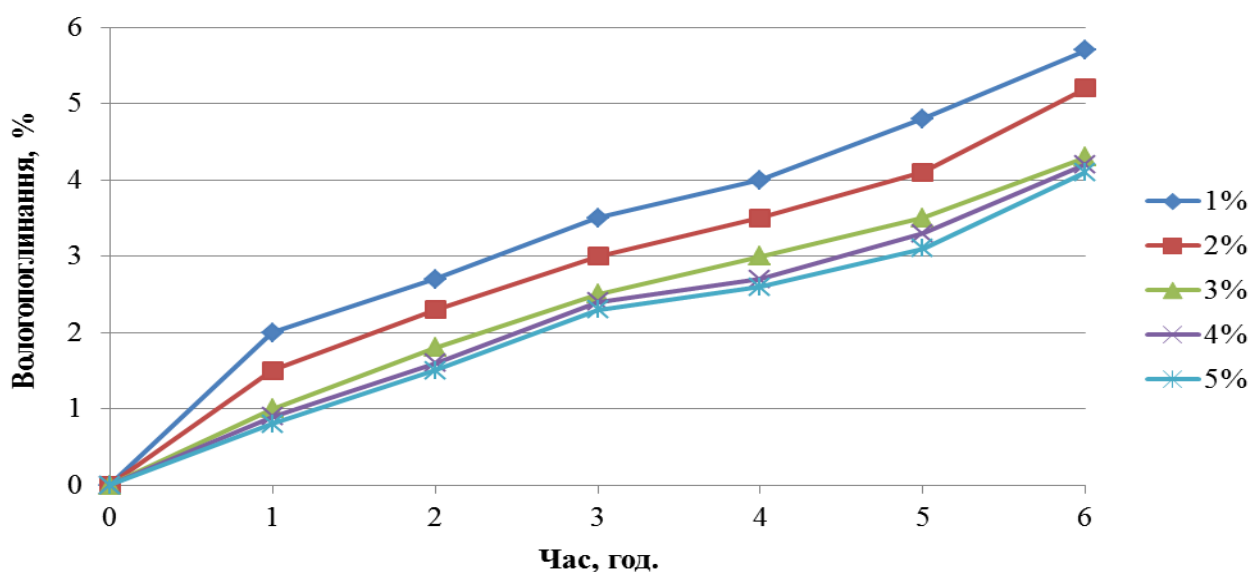


Рис. 5. Кінетика вологопоглинання пектину при додаванні Syloid FP244 у різних концентраціях при 100 % відносній вологості

Отримані результати (рис. 5) свідчать, що при збільшенні концентрації Syloid FP244 до 3 % вологовміст пектину при 6 годинах дослідження знижується до 4,3 %, що на 4,9 % менше початкового значення вологовмісту досліджуваного АФІ. Подальше збільшення кількості адсорбенту практично не змінює цей показник – вологопоглинання залишається на тому ж рівні.

Таким чином, враховуючи вищенаведені результати дослідження з вибору кількості Syloid FP244, раціональною концентрацією є 4 %.

Важливим етапом наших досліджень є також визначення способу введення рідкого АФІ у суміш для таблетування. На рис. 6 наведено мікрофотографію суміші Syloid FP244 у концентрації 4 % з обраною кількістю лляної олії. Олію вводили шляхом її розпилення на адсорбент та ретельного перемішування.

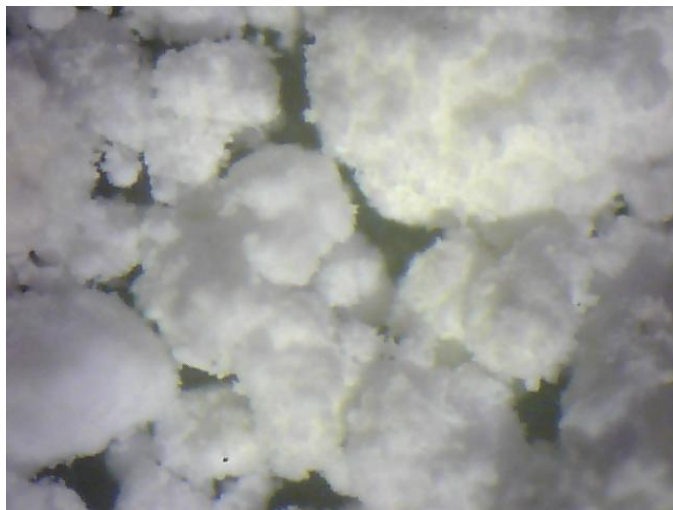


Рис. 6. Мікрофотографія суміші Syloid[®] 244FP з лляною олією

Отримані результати (рис. 6) дозволили встановити, що Syloid[®] 244FP швидко поглинав олійний розчин, утворюючи суху однорідну порошкоподібну суміш, що свідчило про повну адсорбцію лляної олії усією масою адсорбенту.

При виштовхуванні спресованої таблетки визначеного складу з матриці спостерігалось затирання її бокової поверхні та утворення сколів. Для уникнення цього фактору нами було вирішено додати до таблеткової суміші

глідант кальцію стеарат. Був досліджений вплив його кількості на текучість таблетки та її якість. З цією метою кальцію стеарат додавався до суміші у різних концентраціях – 0,25 %, 0,5 %, 0,75 % та 1,0 %. Результати представлені на рис. 7.

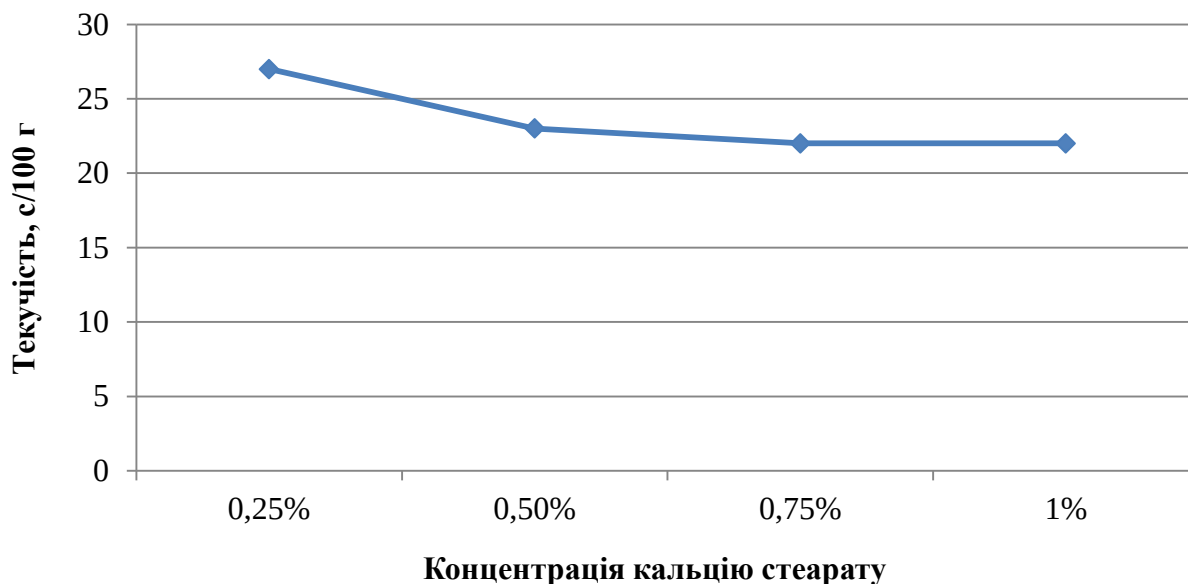


Рис. 7. Залежність текучості таблеткової маси від концентрації кальцію стеарату

Згідно з отриманими результатами (рис. 7), підвищення концентрації кальцію стеарату до 0,5 % покращує показник текучості з 29 с/100 г до 23 с/100 г. Збільшення кількості гліданту до 0,75 % є нераціональним, оскільки суттєвого покращення текучості суміші для таблетування не відбувається.

Висновки:

1. Враховуючи етіопатогенез атеросклерозу, як АФІ була обрана комбінація компонентів природнього походження – пектину соняшника та лляної олії.
2. На підставі результатів аналізу вологопоглинання пектину соняшника, встановлено його помірну гігроскопічність.
3. Обґрунтовано спосіб введення рідкого АФІ – лляної олії – у склад таблеток з пектином.
4. На підставі результатів дослідження фізико-хімічних і технологічних

властивостей АФІ обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі таблеток для лікування та профілактики атеросклерозу.

5. Шляхом дослідження АФІ, суміші для таблетування та готових таблеток розроблено раціональний комбінований склад гіполіпідемічного лікарського засобу у формі таблеток.

Використана література:

1. Атеросклероз / ред. Д. Бирюков. Москва : Медгиз, **2009**. 300 с.
2. Атеросклероз: лікувально-профілактичні можливості фітозасобів / І. А. Зупанець та ін. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 3. С. 18–22.
3. Биологическая активность льняного масла как источника омега-3 альфа-линоленовой кислоты / О. М. Ипатова и др. *Биомедицинская химия*. 2004. Т. 50, №1. С. 25–43.
4. Білай І. М., Остапенко А. О., Демченко В. О. Застосування фітопрепаратів при експериментальній гіперліпідемії. *Журнал Науковий огляд*. 2017. № 3 (35). С. 1–6.
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
6. Ємельянова О. І. Фітотерапія атеросклерозу (Огляд літератури). *Фітотерапія: Науково-практичний часопис*. 2015. №1. С. 35–39.
7. Липовецкий Б. М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. Руководство для врачей. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 210 с.
8. Мартынов А. И., Чельцов В. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике: Метод. рекомендации. Москва, 2007. №2, 4. 16 с.
9. Мухаммед А. А., Максимов М. Л. Исследование гиполлипидемических свойств чеснока, растительных масел на примере оливкового, льняного и

амарантового, а также пищевых волокон на примере пектина, альгината и хитозана. *Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал*. 2014. Т. 8, № 1. URL: <https://academuspub.com/ru/nauka/article/2890/view>

10. Нестеров Ю. И. Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика. Москва : Феникс, 2007. 256 с.

11. Неумывакин И. П. Льняное масло. Мифы и реальность. Санкт-Петербург : Изд-во «Диля», 2009. 96 с.

12. Семенова Н. Лечебное питание при гипертонии и атеросклерозе. Москва : Научная книга, 2013. 150 с.

13. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

14. Фадеева А. Холестерин. Как победить атеросклероз? Санкт-Петербург: Питер, 2012. 140 с.

15. Carl J., Lavie M. D., Richard V. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J. Am. Coll Cardiol*. 2009. Vol. 54. P. 585–594.

16. Culen, P., Rauterberg J., Lorkowski S. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2005. Vol. 170. P. 3–70.