

pHT-CI-CBF. З одного літра культуральної рідини авторам вдалось отримати 0,5 мг очищеного кателіцидину. У роботі чеських дослідників наведені дані про отримання рекомбінантного людського кателіцидину LL37 з використанням клітин *E. coli* ML-35p, трансформованих плазмідом рJK100 EK-LL37. При цьому дослідники змогли отримати 40 мг очищеного кателіцидину з одного літра культуральної рідини. Xing зі співавт. отримали курячий кателіцидин фоуліцидин-2 з використанням *Pichia pastoris* X-33 з вектором експресії рPICZ α -A. З літра культуральної рідини авторам вдалось отримати 85,6 мг рекомбінантного білка. Ще один людський кателіцидин – дефензин 2 отримали при культивуванні клітин *E. coli* BL21, трансформованих плазмідом рET30a-18A-I-hBD-2, але кількість очищеного білка була невеликою і становила 0,82 мг з літра культуральної рідини.

Отже, проблема стійкості патогенних мікроорганізмів до традиційних антибіотиків може бути вирішена за допомогою антимікробних пептидів, серед яких слід виділити кателіцидини. Враховуючи, що розроблені технології, не дозволяють отримати кателіцидини у достатньо великих кількостях, необхідно і надалі проводити роботи по удосконаленню технологій з метою збільшення виходу даних пептидів, а також розробляти способи виділення і очищення кателіцидинів з метою отримання їх максимальних кількостей.

УДК 615.07:615.45

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ СЛАНІВ ЛАМІНАРІЇ ТА ЦЕОЛІТОМ ПРИРОДНИМ

Рибачук В. Д., Рубан О. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра заводської технології ліків

v.d.rybachuk@gmail.com

Мета роботи. Розробити складу нового фармацевтичного препарату в формі таблеток з екстрактом сланів ламінарії та цеолітом природним (кліноптилоліт)..

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень слугували сухий екстракт ламінарії, таблетки цеоліту природного з сухим екстрактом ламінарії та цеолітом природним, отримані пресуванням з попередньою вологою грануляцією. Склад таблеток середньою масою 0,409 г був наступний: сухий екстракт ламінарії – 0,015 г; цеоліт природний – 0,35 г; розпушувач – 0,01 г; ковзья речовина – 0,004 г; зв'язуюча речовина – 0,03 г. У дослідях використовували сучасне обладнання. Для тестів користувалися методиками Державної фармакопеї України.

Результати дослідження. За отриманими даними встановлено, що на якість таблеток впливають всі три вивчені фактори. Із вивчених трьох груп допоміжних речовин проявляються «лідери» за впливом на той чи інший технологічний показник таблеток: 7 % картопляний крохмальний клейстер, МКЦ та кальцію стеарат.

Висновки. Досліджено вплив трьох груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток з сухим екстрактом ламінарії та цеолітом природним і підтверджено можливість їх отримання методом вологої грануляції. Властивості отриманих таблеток відповідають діючим вимогам ДФУ.

Ключові слова: *цеоліт природний, кліноптилоліт, екстракт ламінарії сухий, таблетки, допоміжні речовини, волога грануляція.*

Вступ. Захворювання щитоподібної залози є одними з найбільш розповсюджені, однією з причин виникнення яких є дефіцит йоду. Здебільшого від цього страждають мешканці не лише України, а й світу в цілому [4].

На сьогоднішній день фармацевтичний ринок йодовмістних препаратів дуже великий. Переважну більшість складають засоби на основі синтетичного йоду. Лікарська рослинна сировина також використовується при виробництві лікарських форм, але в незначній кількості. Рослинні компоненти мають низку переваг порівняно з синтетичними, такі як краща біодоступність, наявність у складі необхідних мікро- та макроелементів [1,3, 5].

Метою нашої роботи є розробка складу нового фармацевтичного препарату в формі таблеток з екстрактом сланів ламінарії та цеолітом природним (кліноптилоліт).

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень слугували сухий екстракт ламінарії, таблетки цеоліту природного з сухим екстрактом ламінарії та цеолітом природним, отримані пресуванням з попередньою вологою грануляцією. Склад таблеток середньою масою 0,409 г був наступний: сухий екстракт ламінарії– 0,015 г; цеоліт природний – 0,35 г; розпушувач – 0,01 г; ковзья речовина – 0,004 г; зв'язуюча речовина – 0,03 г. Вміст екстракту ламінарії та цеоліту природного був обраний за даними літератури. Таблетки пресували на лабораторної таблеткової машині (Україна, Маріупольський завод технологічного обладнання), використовуючи матрицю діаметром 10 мм. При оптимізації складу таблеток було вивчено 3 кількісні фактори [6]. Перелік факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1. У досліджах використовували сучасне обладнання для визначення однорідності маси таблеток (ваги лабораторні RADWAG PS510/C/2, Польща), стійкості до стирання (прилад для визначення стирання Pharmatest D-63512 Hainburg, Німеччина), часу розпаду (Pharma Test PTWS 120S, Німеччина) та механічної міцності (прилад для визначення механічної міцності на стиск Pharmatest РТВ 111 EP Hainburg, Німеччина). Для проведення зазначених тестів користувалися методиками Державної фармакопеї України [2].

Планування експерименту здійснювали за алгоритмом, який наведено в монографії «Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації» [6]. Адекватність моделей та статистичну значущість

коефіцієнтів перевіряли за допомогою F-критерію. Побудовані рівняння вважали адекватними, коли $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при розробці складу таблеток

Фактори	Рівні факторів
А - зв'язуючі речовини	a ₁ – 5% розчин ПВП a ₂ – 3% розчин метилцелюлози a ₃ – 7% картопляний крохмальний клейстер
В - розпушувачі	b ₁ – Кросповідон b ₂ – Кроскармелоза натрію b ₃ – Крохмаль картопляний
С – ковзкі речовини	c ₁ – Тальк c ₂ – Кремнію діоксид c ₃ – Кальцію стеарат

Результати та їх обговорення.

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати дослідження

Номер серії	А	В	С	у ₁	у ₂	у ₃
1	a ₁	b ₁	c ₁	48	4,8	0,31
2	a ₁	b ₂	c ₂	55	9,75	0,2
3	a ₁	b ₃	c ₃	57	7,75	0,28
4	a ₂	b ₁	c ₂	57	1,25	0,45
5	a ₂	b ₂	c ₃	31	7,5	0,95
6	a ₂	b ₃	c ₁	47	7,75	0,98
7	a ₃	b ₁	c ₃	48	4,85	0,63
8	a ₃	b ₂	c ₁	43	8,75	0,55
9	a ₃	b ₃	c ₂	73	1,9	0,29

Примітки:

1. у₁ – механічна міцність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, Н;
2. у₂ – час розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв;
3. у₃ – стиранисть таблеток першої та другої серії дослідів відповідно, %.

За результатами експериментальних досліджень проводили дисперсійний аналіз експериментальних даних і робили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості таблеток. Результати дисперсійного аналізу показали, що на якість таблеток впливають всі три вивчені фактори. Результати дисперсійного аналізу показали, що на міцність таблеток впливають два вивчені фактори: $A > B$. Вплив зв'язуючих речовин, як найбільш впливового фактора на міцність таблеток, зображено на діаграмі (рис. 1). Визначено, що при використанні 7% картопляного крохмального клейстера середнє значення стійкості таблеток до роздавлювання було максимальним та майже однаковим і складало 78,37-79,25 Н, а при використанні 5% розчину ПВП та 3% розчину метилцелюлози значно зменшувалось і становило 55,25 та 42,25 відповідно. Найбільшу стійкість до роздавлювання таблеток серед розпушувачів забезпечує крохмаль картопляний (63,5 Н), кросповідон (62,12 Н) та кроскармелоза натрію (61,5 Н). Ковзкі речовини не чинили суттєвого впливу на механічну стійкість таблеток.



Рис. 1 Вплив зв'язуючих речовин на стійкість таблеток до роздавлювання

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стираниість таблеток цеоліту природного впливають всі три вивчені фактори: $A > C > B$. Показники стираниості повністю відповідають вимогам ДФУ [2]. Вплив природи зв'язуючих речовини на стираниість таблеток наведено на діаграмі (рис. 2). З рис. 2 видно, що найменше значення стираниості таблеток (0,27 %) отримували при використанні 7 % крохмального клейстера, якому дещо поступається 5 % розчин ПВП (0,33 %), суттєво поступається 3% розчин метилцелюлози (0,79 %).

За впливом на стиранність таблеток розпушувачі можна розмістити в такій послідовності: кросповідон (середнє значення 0,37 %), якому не суттєво поступається кроскармело́за натрію (0,46 %), а суттєво крохмаль картопляний (0,57 %). Серед зразків ковзких речовин найменше значення стиранності спостерігається при використанні кальцію стеарату (0,42 %), кремнію діоксиду (0,46 %) і тальку (0,58 %).

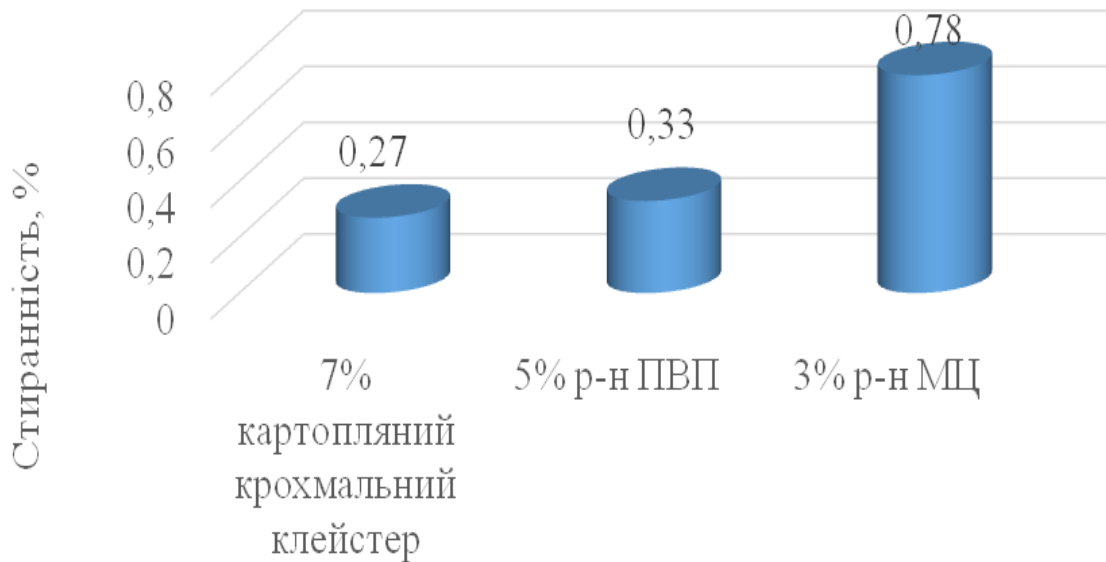


Рис. 2 Вплив зв'язуючих речовин на стиранність таблеток

Результати дисперсійного аналізу показали, що на час розпадання таблеток впливають лише два з вивчених факторів: $A > B$. На діаграмі (рис. 3) зображено значення часу розпадання таблеток залежно від природи зв'язуючої речовини, які віднесені до фактора А.

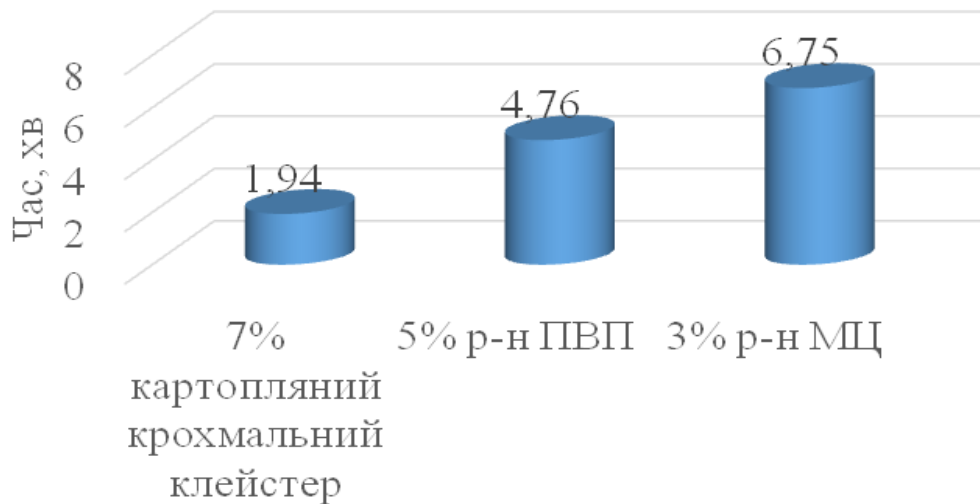


Рис. 3 Вплив зв'язуючих речовин на розпадання таблеток

Серед вивчених допоміжних речовин найшвидше розпадалися таблетки, отримані з гранул зволожений 7% картопляним крохмальним клейстером (1,94 хв). Вказана допоміжна речовина має перевагу над 5 % розчином ПВП (4,76 хв) і 3 % розчином метилцелюлози (6,75 хв). Серед зразків розпушувачів найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили кросповідон (4,45 хв), кроскармелоза натрію (5,14 хв) і крохмаль картопляний (7,25 хв).

Проведені дослідження показали, що із вивчених трьох груп допоміжних речовин проявляються «лідери» за впливом на той чи інший технологічний показник таблеток: 7 % картопляний крохмальний клейстер, МКЦ та кальцію стеарат.

Висновки:

1. Досліджено вплив трьох груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток з сухим екстрактом ламінарії та цеолітом природним і підтверджено можливість їх отримання методом вологої грануляції.

2. У результаті дослідження отримано таблетки, до складу яких входять оптимальні допоміжні речовини (7 % картопляний крохмальний клейстер, МКЦ та кальцію стеарат), що за фармако-технологічними показниками відповідають діючим вимогам ДФУ.

3. Отримані дані будуть використані в подальшому для більш детального вибору кількісного складу компонентів таблеток.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Басакіна І. І. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4. С. 82-86
2. Державна Фармакопея України: в 3-х томах [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. – 1128 с.
3. Компендиум 2014 – лекарственные препараты [Текст] / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2014. – 2448 с.
4. Карпенко, Н. О., Кононенко А. Г., Кравченко, В. М. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини при гіпофункції щитовидної залози. *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали 13-та щорічна наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 26-27 листоп. 2015 р.* С. 51-52
5. Кравченко В. М. Вплив екстракту ламінарії на морфофункціональний стан щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 3. С. 36-42

6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF TABLETS WITH DRY LAMINARA EXTRACT AND NATURAL ZEOLITE

Rybachuk V. D., Ruban O. A.

The aim of the work. Developing the composition of a new pharmaceutical preparation in the form of tablets with laminaria extract and natural zeolite (clinoptilolite).

Materials and methods. The objects of research were dry laminaria extract, natural zeolite tablets with laminaria extract and natural zeolite obtained by pressing with wet granulation. The composition of the tablets with an average weight of 0.409 g was as follows: dry kelp extract - 0.015 g; natural zeolite - 0.35 g; desinegrant - 0.01 g; sliding substance - 0,004 g; the binder is 0.03 g. The experiments used advanced equipment. For tests used the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and Discussion. According to the data obtained, it is established that the quality of the tablets is influenced by all three factors studied. The "leaders" of the three groups of excipients studied are manifested by the influence on one or another technological indicator of the tablets: 7% potato starch paste, MCC and calcium stearate.

Conclusion. The influence of three groups of excipients on the technological characteristics of tablets with dry extract and natural zeolite was investigated and the possibility of their obtaining by wet granulation was confirmed. The properties of the obtained tablets meet the current requirements of StPh.

Key words: *natural zeolite, clinoptilolite, kelp extract, tablets, excipients, wet granulation.*

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ СЛОЕВИЩ ЛАМИНАРИИ И ЦЕОЛИТОМ ПРИРОДНЫМ

Рыбачук В. Д., Рубан Е. А.

Цель работы. Разработать состав нового фармацевтического препарата в форме таблеток с сухим экстрактом слоевищ ламинарии и цеолитом природным (клиноптилолит).

Материалы и методы. Объектами исследований служили сухой экстракт ламинарии, таблетки цеолита природного с сухим экстрактом ламинарии и цео-

литом природним, полученные прессованием с предварительной влажной грануляцией. Состав таблеток со средней массой 0,409 г был следующий: сухой экстракт ламинарии - 0,015 г; цеолит природный - 0,35 г; разрыхлитель - 0,01 г; антифрикционное вещество - 0,004 г; связующее вещество - 0,03 г. В опытах использовали современное оборудование. Для тестов пользовались методиками Государственной фармакопеи Украины.

Результаты исследования. По полученным данным установлено, что на качество таблеток влияют все три изученные факторы: $A > B > C$. Среди изученных трех групп вспомогательных веществ проявляются «лидеры» по влиянию на тот или иной технологический показатель таблеток: 7% картофельный крахмальный клейстер, МКЦ и кальция стеарат.

Выводы. Исследовано влияние трех групп вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток с сухим экстрактом ламинарии и цеолитом природным и подтверждена возможность их получения методом влажной грануляции. Свойства полученных таблеток соответствуют действующим требованиям ГФУ.

Ключевые слова: цеолит природный, клиноптилолит, экстракт ламинарии сухой, таблетки, вспомогательные вещества, влажная грануляция.

УДК 615.45

СТВОРЕННЯ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРГЛІКЕМІЧНИХ СТАНІВ

Спиридонова Н. В., Кравченко А. І., Спиридонов С. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра заводської технології ліків

Кафедра управління якістю

bravesvs@gmail.com

Мета дослідження. Розробка на підставі джерел літератури технології фармацевтичної композиції у вигляді гранул для профілактики та лікування захворювань, що супроводжуються гіперглікемічним станом.

Матеріали та методи. Досліджувались порошки на основі листя стевії лікарської, коренів аралії маньчжурської та коренів гравілату міського. Використанні фармакологічні методи: дослідження сипкості, кута природного відкосу, насипної щільності, часу розпадання гранул.

Результати. Стисле дослідження фармацевтичного ринку України показало, що на ньому присутні препарати виробників таких країн, як Словенія, Німеччина, Ізраїль, Угорщина, Чехія, Японія, Індія, а частка цих препаратів вітчизняних виробників дуже низька. Серед лікарських форм препаратів присутні таблетки, капсули, розчини (краплі) та лікарські збори. Не було знайдено жодного препарату у вигляді гранул на основі лікарської рослинної сировини.