

генту пацієнтів з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті подальше визначення варіабельності та турбулентності серцевого ритму може бути досить простим, не інвазивним, доступним, скринінговим методом – раннього виявлення пацієнтів зі схильністю до раптової серцевої смерті із загальної популяції.

Література

1. Асоціація кардіологів України. Лікування шлуночкових порушень серця та профілактика раптової серцевої смерті. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. – Київ 2012. - 27 с.
2. Bardy G.Y., Lee R.L., Mark D.B. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) // N. Engl. J. Med.- 2005.-Vol. 352.- P. 225-237.
3. Barthel P., Schneider R., Bauer A. et al. Risk stratification after

acute myocardial infarction by heart rate turbulence // Circulation.- 2003 Vol.108.- P.1221-1226.

4. Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. Dynamics of heart rate turbulence as independent risk predictor after dynamic myocardial infarction // PACE.- 2002.- Vol.25, Part II.- P.608.
5. Brune S. Prevalence of late potentials ventricular in hypertensive patients // J/ Cardiovasc. Pharmacol.-1991-17(2).- P. 146-147.
6. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P. et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure // Am. J. Cardiol.- 2001.- Vol.87.- P.737-742.
7. John.H.Laragh, M.D.Barry, M.Brenner M.D. Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. Raven Press New York. - 2015- Second Edition. -Volume One . - p.1720.

Одержано 04.04.2016 року.

УДК 616.314-08-039.71

БИОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОПЕЙНИХ ФОРМОУТВОРЮЮЧИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПЕКТИНІВ ТА ПОКАЗНИКИ ДОЦІЛЬНОСТІ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У СПЕЦИФІЧНОМУ СЕРЕДОВИЩІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

О.Б. Гайошко

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
Lenbog76@mail.ru

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ ФОРМООБРАЗУЮЩИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В СПЕЦИФИЧЕСКОЙ СРЕДЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

О.Б. Гайошко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF PHARMACOPHEIAL EXCIPIENTS BASED ON PECTIN AND INDICATORS OF ADVISABILITY OF THEIR APPLICATION IN SPECIFIC ORAL CAVITY ENVIRONMENT

О.В. Haioshko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Біофармацевтичними дослідженнями достовірно доведено, що зразки із формоутворюючими речовинами на поліетиленоксидній основі та на основі натрій карбоксиметилцелюлози за 15 хв нагрівання втрачали в'язку консистенцію та ставали більш текучими до кінця експерименту, тобто виконували функцію мазі. Зразки на основі яблучного пектину, навпаки, при нагріванні ущільнювалися без отвердіння, виконуючи функцію пасти та незначно прискорюючи вивільнення діючих речовин. Дані експерименту вказували на доцільність застосування речовин на основі пектинів для розробки фармакопейних формоутворюючих форм у вигляді пасти для використання в специфічному середовищі ротової порожнини.

Ключові слова: *формоутворення лікарських засобів, загоєння ран.*

Резюме. Биофармацевтическими исследованиями достоверно доказано, что фармакопейные формообразующие вещества на полиэтиленоксидной основе, на основе карбоксиметилцелюлозы и яблочного пектина способны освобождать активно действующие вещества, создавать фармакопейные формы в виде мазей и паст. Динамика диффузии биологически активных веществ в агаровый гель в течение 6 часов эксперимента из всех образцов была однотипной. Образцы с формообразующими веществами на полиэтиленоксидной основе и на основе натрий карбоксиметилцелюлозы в течение 15 мин нагревания теряли вязкую консистенцию и становились текучими до конца эксперимента, то есть были подобны мази. Образцы на основе яблочного пектина, наоборот, при нагревании уплотнялись без отвердевания, имели консистенцию пасты, незначительно ускоряя освобождение активно действующих веществ. Данные эксперимента свидетельствовали о целесообразности использования веществ на основе пектинов для разработки фармакопейных формообразующих форм в виде паст для использования в специфической среде полости рта.

Ключевые слова: *формообразование лекарственных средств, заживление ран.*

Abstract. The biopharmaceutical studies have undoubtedly proven that the samples of pharmacopoeial excipients based on polyethylene oxide and sodium carboxymethyl cellulose being heated for 15 minutes lost their viscous consistency and became fluidal functioning as an ointment till the end of the experiment. In contrast, the samples based on apple pectin being heated thickened without hardening slightly accelerating the release of the excipients and functioning as a paste. The experiment data indicated the advisability of using substances based on pectin to develop pharmacopoeial excipients in the form of pastes for application in the specific oral cavity environment.

Keywords: formation of dosage forms; wound healing.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Для кращої фіксації ліків в ротовій порожнині використовують тверді, напівтверді та м'які пов'язки. Прикладом в історичному аспекті їх використання може бути пов'язка "Циклопласт", що виготовлялася "ex tempore" на основі цинку. Також відомі адсорбуючі пов'язки на рани, до складу яких входять целюлоза та натрій карбоксилметилцелюлоза [2]. Більш сучасними можна вважати склад, який належить до ранозагоювальних засобів, що містить натрієву сіль альгінової кислоти, гліцерин, антисептик та воду [3]. Однією з сучасних проблем клінічного застосування лікарських форм в стоматології є доцільність застосування фармакопейних формуючих засобів, що здатні витримувати передчасне руйнування в умовах ротової порожнини.

Мета. Вивчити *in vitro* здатність фармакопейних формуючих засобів до вивільнення активних діючих речовин та доцільність їх застосування в якості стоматологічної пов'язки.

Матеріал і методи

Основною вимогою до носія, як майбутньої основи стоматологічної пов'язки, була їх здатність утворювати мазі та пасти на водному розчиннику. Дослідження відбувалося у два етапи: вибір фармакопейних формуючих засобів в якості типу носія або основи та вивчення вивільнення лікарських речовин із модельних зразків.

Результати дослідження

Вибрані нами фармакопейні формуючі засоби, що мали гідрофільну основу, сформували у групи. Основу групи №1 складала: Поліетиленоксид (ПЕО-4000)-50,0г; Гліцерин - 30,0г; Вода очищена - 20,0г. При виготовленні модельних зразків органолептична характеристика основи цієї групи відповідала поставленому завданню, а саме - легко змішувалася з водою, була досить щільною, білого кольору, мала притаманний синтетичним речовинам специфічний запах, легко переносилася інструментами. Основу групи №2 складала: Яблучний пектин - 50,0г; Вода очищена - 50,0г. Серія зразків цієї групи являла собою однорідну масу пластичної консистенції світло-коричневого кольору із слабким специфічним фруктовим запахом. Дана серія зразків мала відмінні смакові якості. Основу групи №3 складала: Натрій карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) - 5,0г; Гліцерин - 47,5г; Вода очищена - 47,5г. Зразки даної групи являли собою однорідну, в'язку, безбарвну, прозору масу, без запаху гелеподібної консистенції. В'язкість маси не дозволяла без допоміжних засобів переносити зразки. На перших етапах експерименту можна було передбачити вибракування зразків групи №3, оскільки вони не відповідали поставленим завданням. Недостатня в'язкість зразків вимагала підвищення концентрації носія, введення в склад згущувачів, або зменшення кількості води, що сприяло би в подальшому здороженню основи.

Критерієм вибору лікарських засобів було їх активне всмоктування слизовими оболонками ротової порожнини, накопичення в кісткових структурах, стимуляція фізіологічних процесів (10). Дослідження проводили в *in vitro* стандартним методом дифузії в агаровий гель, відомого за назвою "агарових пластинок". Для цього в кожний номер серії спостережень модельних зразків фармакопейних формуючих засобів додатково вводили біологічно активні речовини, що здатні розчинятися у водних розчинах: аскорбінову кислоту, левоміцетин та лінкоміцин. При вив-

ченні вивільнення лікарських речовин із модельних зразків, в групах №1 та №3 на початку експерименту, а саме, до постановки в термостат можна було спостерігати незначну дифузю активних речовин в агар. Тому статистичну похибку ми відраховували ($p < 0,05$) як вірогідність різниці показників, що отримані при нагріванні у порівнянні із показниками, що отримані при кімнатній температурі.

Тобто слід було передбачати, що при зберіганні лікарських засобів при кімнатній температурі, на основі зразків в групах №1 та №3 активні речовини можуть вивільнитися на периферію фармакопейної форми, що додатково вимагає для їх зберігання низьких температур.

При дослідженні зразків фармакопейної форми в групі №2 всі вони виявилися інертними. Тобто дифузії в агар не відбувалося, пектинова основа була здатна утримувати активні речовини без їх вивільнення на периферію. В майбутньому, при розробці промислових зразків, даний факт здатний вплинути на вартість засобу у бік здешевлення. Крім того, спрощення зберігання лікарських засобів без використання енергоносіїв, на даний час є досить актуальним. Результати спостережень відображено на Рис. 1.

Експериментальні дані, що отримані *in vitro* методом дифузії в агаровий гель через 15 хв нагрівання відображає Рис. 2. Представлені результати досліджень в свідчать, що в зразках групи №2 на перших 15-ти хвилинах експерименту процес вивільнення був найповільніший $M \pm m$ 17,6 \pm 0,00 у порівнянні із групами №1 та №3, де $M \pm m$ 20,0 \pm 0,02.

В подальшому із запропонованих основ в групах №1, №2, №3 спостерігалось майже однакове вивільнення діючих речовин. Однак, консистенція зразків №1; №3 не відповідала поставленим завданням. На відміну від них, зразки №2 тримали форму пастоподібної консистенції протягом 6 годин часу постановки всього експерименту. Кінцевий результат відображено на Рис. 3.

Аналіз результатів показав, що середньостатистичний процес дифузії активних лікарських речовин із зразків фармакопейних формуючих засобів в групі №1 дорівнював $M \pm m$ - 48,6 \pm 0,02, в групі №2. $M \pm m$ - 50,7 \pm 0,00, а в групі №3 - $M \pm m$ 45,3 \pm 0,02 (при $p < 0,05$). Вивільнення лікарських речовин із зразків №2 дещо перевершувало вивільнення із зразків №1 та №3, не порушуючи їх форми.

Обговорення

Пектини в фармакології використовуються як пролонгатори, гелеутворювачі, стабілізатори, загусники. Крім того, для пектинів характерні власні властивості: карієспротекторні, гастропротекторні, адсорбційні, радіопротекторні. Пектини можуть виконувати роль пластичностимуляторів. Тобто повністю вважати їх допоміжними речовинами у формуванні лікарських засобів не можна [2,3]. Тому при розробці клінічних фармакопейних форм у вигляді пов'язок для застосування в стоматологічній практиці слід очікувати синергійний ефект [2,3,7]. Так, цілком можливо спрогнозувати підвищення та активізацію салівації при наявності в пов'язці з повільним вивільненням гіркот, таких активних антибіотиків як левоміцетин та лінкоміцин, або покращення мікроциркуляції в раневих поверхнях при синергії дії пектинів та аскорбінової кислоти.

Висновок

У результаті проведених досліджень достовірно доведена перевага пектинвмісних формуючих фармакологічних форм, що мають бути в подальшому застосовані в

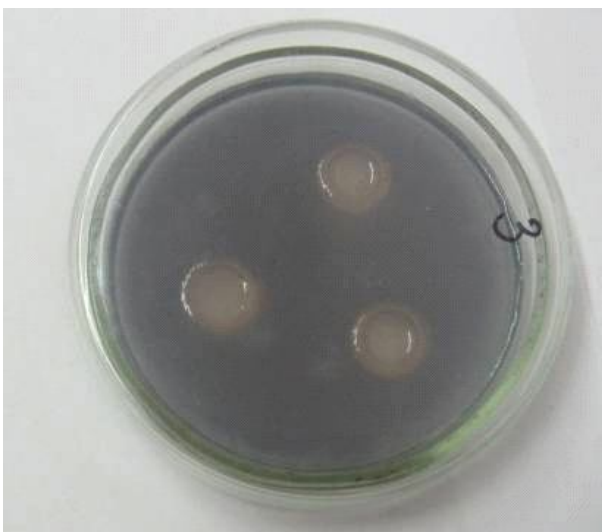
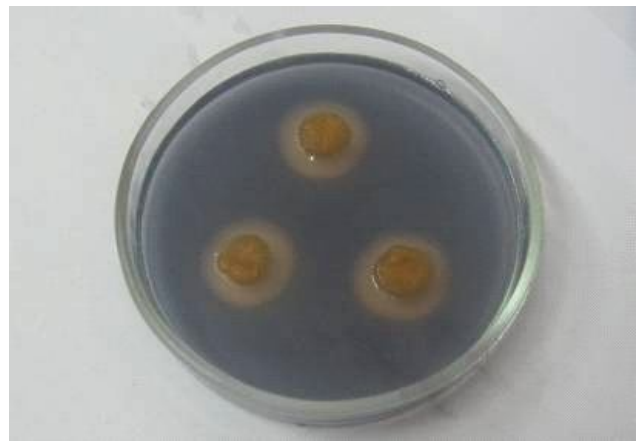
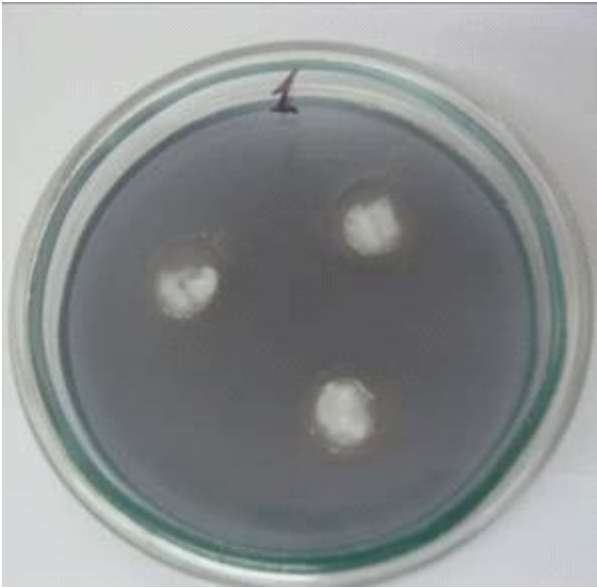


Рис.1. Експериментальні дані, що отримані *in vitro* методом дифузії в агаровий гель до початку експерименту

- а) Один із модельних зразків групи №1;
- б) Один із модельних зразків групи №2;
- в) Один із модельних зразків групи №3

Рис.2. Експериментальні дані, що отримані *in vitro* методом дифузії в агаровий гель через 15 хв нагрівання.

- а) Один із модельних зразків групи №1;
- б) Один із модельних зразків групи №2;
- в) Один із модельних зразків групи №3.

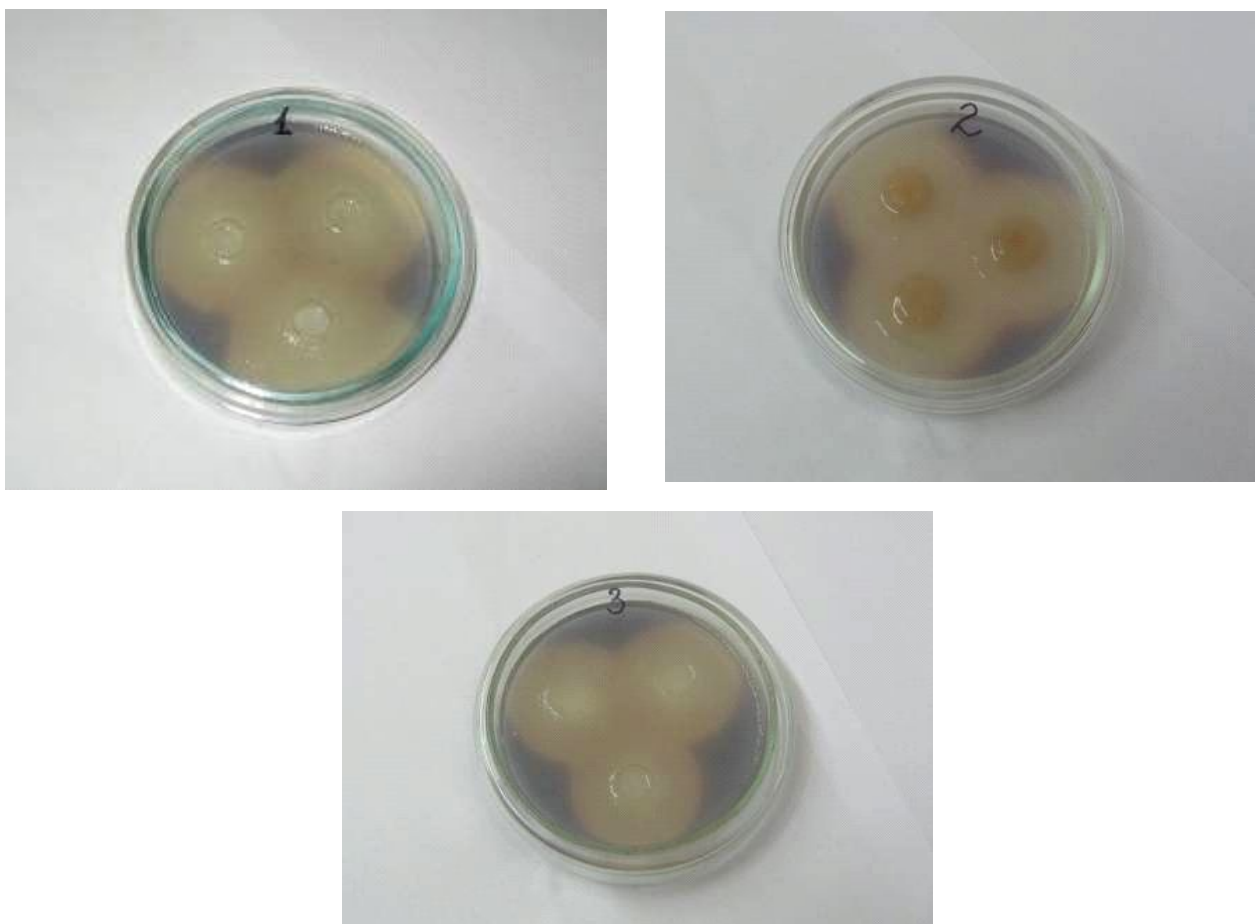


Рис.3. Експериментальні дані, що отримані *in vitro* методом дифузії в агаровий гель через 6 годин нагрівання.

- а) Один із модельних зразків групи №1;
- б) Один із модельних зразків групи №2;
- в) Один із модельних зразків групи №3.

ролі стоматологічної пов'язки як клінічна фармацевтична форма, що здатна довготривалий час вивільняти лікарські засоби, легко вноситися в ротову порожнину, мати здатність до стимуляції фізіологічних властивостей ротової порожнини, зберігатися, не вимагаючи специфічного режиму.

Перспективи подальших досліджень

Результати отриманих даних дозволять нам розробити клінічний склад стоматологічної пов'язки із вищевказаними властивостями [3].

Література

1. Башура Г.С., Дмитрієвський Д.І., Перцев І.М., Пилипенко М.К. До питання взаємодії деяких консервантів з допоміжними речовинами // Фармац. журн. – 1975. – № 2. – С. 43-47.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідник-посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан – Львів: Центр Європи, 1996. – 96 с.
4. Косенко С.В., Сорока О.Б. Інформаційний лист. № 231-

2012. Стоматологічна пов'язка довготривалої дії для лікування ран, дефектів слизової оболонки різної етіології та запальних процесів порожнини рота.

5. Лазарева Е. Б. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике. / Е. Б. Лазарева // Научно - практический журнал "Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, – №-2, – С. 37-40.

6. Наказ МОЗ України № 336 від 19.06.2007 «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу».

7. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. – К.: МОЗ України, 2004. – 11 с.

8. Настанова 42-02-2002. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів. – К.: МОЗ України, 2002. – 36 с.

9. Настанова 42-3.1:2004 Фармацевтична розробка. – К.: МОЗ України, 2004.

10. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге / Голова ред. ради В.П. Черних. – К.: МОРИОН, 2010. – 1632 с.

11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф. І.М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.

Одержано 08.02.2016 року.