

SCI-CONF.COM.UA

PRIORITY DIRECTIONS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT



**PROCEEDINGS OF IX INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
MAY 16-18, 2021**

**KYIV
2021**

PRIORITY DIRECTIONS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT

Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference

Kyiv, Ukraine

16-18 May 2021

Kyiv, Ukraine

2021

UDC 001.1

The 9th International scientific and practical conference “Priority directions of science and technology development” (May 16-18, 2021) SPC “Sci-conf.com.ua”, Kyiv, Ukraine. 2021. 1207 p.

ISBN 978-966-8219-84-9

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Priority directions of science and technology development. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Kyiv, Ukraine. 2021. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/ix-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-priority-directions-of-science-and-technology-development-16-18-maya-2021-goda-kyiv-ukraina-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: kyiv@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2021 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2021 Authors of the articles

	РЕАБІЛІТАЦІЇ: ФОКУС НА BARTHEL ADL INDEX	
39.	Рижкова К. О., Азаров А. А. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАННЯ ТА ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З BRCA-АСОЦІЙОВАНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ	157
40.	Сідельнікова І. Ю., Гусак Я. Ю. КОНТРОЛЬ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ	163
41.	Степаненко В. И., Иванов С. В. СИСТЕМНЫЕ РЕТИНОИДЫ - ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ	167
42.	Супруненко В. Г., Кулай Н. І., Стафійчук О. П. СТАН РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ У СТУДЕНТІВ ДО ТА ПІСЛЯ СЕСІЇ	169
43.	Татарко С. В., Азаров А. А., Журжа О. О. ВИКОРИСТАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ ТИПУ А У ЛІКУВАННІ ГІПЕРРЕФЛЕКТОРНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА	171
44.	Татарко С. В., Азаров А. А., Загорелік Ю. С. ВПЛИВ ЛІРАГЛУТИДУ НА МАСУ ТІЛА ДОРΟΣЛОГО З ОЖИРІННЯМ	173
45.	Тимофієва М. П., Марчук І. В. АКТУАЛІЗАЦІЯ НАБУТТЯ ФАХОВИХ КОМПЕТЕНЦІЙ МАЙБУТНІМИ СЕСТРАМИ МЕДИЧНИМИ ДЛЯ РОБОТИ У СИСТЕМІ ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ ДОПОМОГИ	175
46.	Тучкіна М. Ю., Федоренко О. В. РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ЦЕНТРАЛЬНИМИ ПАРЕЗАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ БОТУЛОТОКСИНУ ТА КРІОТЕРАПІЇ	178
47.	Федорова О. А., Варуха К. В., Шевчук В. А., Недлінська Т. Ю. СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА ПРИЧИН СУЇЦИДІВ У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ПРОТЯГОМ ОСТАННІХ 15 РОКІВ	180
48.	Шупер В. О., Крупник А. Р. ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СТАТИНІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	185
49.	Якушев Є. Д., Волкова Ю. В., Лантухова Н. Д. МІГРЕНЬ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ НУДОТИ ТА БЛЮВОТИ ПІСЛЯ РІЗНИХ ВИДІВ АНЕСТЕЗІЇ	187
	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ	
50.	Бандура Д. П., Гетало О. В. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ	191
51.	Вельчинська О. В., Кукса І. О. СПОРІДНЕНІ РЕЧОВИНИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИЯВЛЕННЯ	201

52. **Гетало О. В., Єгорова А. С.** 207
АСПЕКТИ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ЗБЕРІГАННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ
53. **Шостак Л. Г., Мандрика В. Є.** 212
ХРОМАТОГРАФІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ У БІОЛОГІЧНИХ ТА
ФАРМАКОГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

54. **Вишайов О.** 216
PROPERTIES OF CERMETIC FILMS OF ATOMAR-CLUSTER
DISPERSITY
55. **Богатиренко В. А., Нестеровський В. А., Ничипорчук А. Ю.,
Островська Я. С.** 219
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДИ АКТИВНИХ ЦЕНТРІВ ПОВЕРХНІ
САПОНІТІВ УКРАЇНИ
56. **Павленко А. Д.** 225
ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННИКІВ, ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДИТЬ
АЦЕТОН, МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-
СЕЛЕКТИВНИМ ДЕТЕКТУВАННЯМ
57. **Степанова А. А.** 232
РЕСВЕРАТРОЛ И ФЕРМЕНТЫ СИРТУИНЫ ПРОТИВ
СТАРЕНИЯ
58. **Фрединський Р. О., Коваленко І. В., Власенко Н. Є.** 239
СВІТОВІ ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ
«ЗЕЛЕНИХ ТЕХНОЛОГІЙ»

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

59. **Illekova Sh. I.** 244
RESEARCH OF THE DEVELOPMENT OF TELEMEDICINE
NETWORKS IN THE REPUBLIC OF TURKMENISTAN
60. **Kuzenkov A. A., Olkhova Yu. E.** 250
SOME ASPECTS OF APPLYING DESIGN PATTERNS TO
IMPLEMENTATION OF THE FACULTY DOCUMENT FLOW
SYSTEM
61. **Malishevskaya A. S.** 252
FAULTLESS OPERATION OF A RAIL-SLEEPER LATTICE AT
DEVELOPMENT OF TONNAGE
62. **Stefanovich P., Stefanovich I.** 254
THE CIVIL-DEFENSE
63. **Sydor A. R.** 259
VALUING RELIABILITY OF RAMIFIED SYSTEMS
64. **Tashu A. A.** 266
APPLICATION OF CLOUD TECHNOLOGY FOR THE
EDUCATIONAL PROCESS

СПОРІДНЕНІ РЕЧОВИНИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИЯВЛЕННЯ

Вельчинська Олена Василівна,

д. фарм. н., професор

Кукса Ігор Олександрович,

студент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,

м. Київ, Україна

Вступ. Хімія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), до яких відносяться саліцилати, є актуальним напрямком хімічної науки, який динамічно розвивається, а лікарські засоби цієї групи широко використовуються в медичній та фармацевтичній практиках. Не зважаючи на синтез та впровадження нових похідних АСК, ця біологічно активна речовина залишається одним із важливіших компонентів багатьох фармацевтичних композицій.

Саліцилати являють собою велику і різноманітну за хімічною будовою групу лікарських засобів, які мають не тільки жарознижуючу дію та проявляють протизапальний ефект, впливаючи на різноманітні ланки гомеостазу, але й використовуються, як наприклад, ацетилсаліцилова кислота (АСК) в якості антиагреганту, який інгібує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів та зменшує їх здатність до адгезії до ендотелію кровоносних судин.

При передозування АСК викликає отруєння, ця речовина є однією з частих причин випадкових отруєнь у немовлят та малих дітей, а також, розвитку синдрому Рея у дітей віком до 14 років.

Одним з основних елементів дії НПЗЗ є нормалізація підвищеної проникності капілярів та процесів мікроциркуляції.

Як відомо, одним з важливих шляхів адсорбції лікарського засобу є пасивна дифузія крізь мембрани клітин по градієнту концентрації шляхом розчинення в ліпідах мембран. Це найбільш значущий механізм, так як для

більшості ліків характерна значно більша розчинність в ліпідах, ніж у воді. Для здійснення абсорбції за шляхом пасивної дифузії ліки повинні бути ліпофільними, мати слабкий ступінь іонізації, тобто, бути мало іонізованими та недисоційованими.

Відомо, що лікарська речовина при певних значеннях рН, властивих середовищам організму, знаходиться, головним чином, в неіонізованому вигляді (ліпофільна форма). Якщо речовина знаходиться в іонізованому стані, то погано проникає крізь мембрани клітин в різні органи і тканини, але має кращу водорозчинність. Таким чином, швидкість і ступінь всмоктування ліків, наприклад, в шлунку і кишечнику залежать від того, чи відноситься речовина до водорозчинних (іонізована, дисоційована) або жиророзчинних (неіонізована). АСК швидко та практично повністю всмоктується після прийому внутрішньо ($T_{1/2} = 15-20$ хв).

Ступінь проникності АСК крізь мембрани органів залежить від іонізації. В шлунку при рН 3.2 – 3.5 рівень іонізації АСК низький, через це всмоктування та здатність проникати крізь мембрани органів будуть досить високими.

Під час біотрансформації або хімічних перетворень АСК при порушенні вимог зберігання препаратів утворюються відповідні споріднені сполуки, присутність яких регламентується фармакопейними статтями при виконанні фармацевтичного аналізу. Згідно до вимог фармакопей США та Японії виконують контроль якості препаратів щодо наявності саліцилової кислоти (СК) в лікарських сумішах, які містять АСК. Це є наслідком вимог GMP до всіх аспектів виробництва АСК та гарантує відсутність інших споріднених сполук в неприйнятних концентраціях. Згідно до вимог Європейської Фармакопеї в лікарських сумішах АСК контролюють шість специфічних домішок (Specified impurities: A, B, C, D, E, F), що вказує на концепцію повної прозорості монографій Європейської Фармакопеї, в яких прийнято вказувати всі родинні з'єднання та надавати рекомендації по їх визначенню.

Основною спорідненою сполукою АСК є кислота саліцилова (СК), яка є залишковою домішкою одного з вихідних речовин синтезу, або продуктом гідролізу АСК.

Специфічні домішки або споріднені сполуки АСК є наступними: домішка (A) – *n*-гідроксибензойна кислота (виникає на етапі синтезу СК в якості побічного продукту та у незмінному вигляді надходить в АСК); домішка (B) – 4-гідроксибензо-1,3-дикарбонова кислота (4-гідрокси-ізофталева кислота) потрапляє до АСК аналогічно домішці (A); домішка (C) – СК; домішка (D) – 2-[[2-(ацетокси)бензоїл]окси]бензойна кислота або ацетилсаліцилсаліцилова кислота (утворюється на етапі ацетилювання СК або при сушці субстанції АСК); домішка (E) – 2-[(2-гідроксибензоїл)окси]бензойна кислота або саліцилсаліцилова кислота (утворюється на етапі ацетилювання СК та синтезу СК); домішка (F) – 2-(ацетилокси)бензойний ангідрид або ангідрид кислоти ацетилсаліцилової (утворюється на стадії ацетилювання СК).

Найбільш небезпечною є «важка» домішка (F) – ангідрид кислоти ацетилсаліцилової, яка досить гідрофобна, легко проникає крізь ліпідні оболонки клітин та гідрофобні кишені ензимів з їх перманентним блокуванням.

Крім того, фармакопейні статті не регламентують присутність у якості спорідненої речовини АСК саліцилового ангідриду, який, також, може утворюватися при гідролізі АСК та здійснює токсичний вплив на організм людини.

У зв'язку з цим, актуальним завданням даного дослідження є розробка нових методик визначення якості лікарських форм, які містять у своєму складі АСК, з метою їх експрес-аналізу на вміст споріднених сполук АСК та «важких» домішок за допомогою інструментальних методів.

Мета роботи. Розробка нової методики перевірки якості за допомогою інструментального методу ВЕРХ з УФ-детектором таблетованих лікарських форм, які містять у своєму складі АСК та споріднені їй речовини, що впливають на ступінь ефективності лікарського засобу та можливість виникнення непередбачених серйозних побічних реакцій.

Матеріали та методи. Під час виконання експериментальних досліджень використовували інструментальні методи ВЕРХ-УФ, ВЕРХ-МС на рідинному хроматографі «Waters Alliance 2695» (виробництво «Waters», США) з діодноматрічним детектором «Waters 996» з використанням колонки «BDS Hypersil C18» 150 x 4.6 мм із середнім розміром зерна 5 мкм.

Режим хроматографування: звернуто-фазова хроматографія з використанням рухомих фаз, утворених змішанням on-line трьох компонентів: слабкий компонент рухомої фази: вода – ацетонітрил (90 : 10); сильний компонент рухомої фази: ацетонітрил; кислий компонент рухомої фази: вода – ацетонітрил – ТФК (50 : 50 : 1). Використовували сильну рухому фазу в ізократичному режимі А-В-С (8 : 90 : 2) (А - Вода, В - Ацетонітрил, С - ТФК) для визначення «важких» споріднених сполук АСК.

Розчинники та реагенти відповідають вимогам Європейської Фармакопеї: вода очищена (система очищення фірми «Millipore Direct UV» та пропускання через колонку C18; ацетонітрил (виробництво фірми «Carlo Erba regenis») для градієнтної ВЕРХ; метанол (виробництво фірми «Carlo Erba regenis»; трифтороцтова кислота (ТФК)(виробництво фірми «Labstar»).

В якості досліджуваних об'єктів використовували фармацевтичні композиції (бренди) АСК № 1-5.

Результати та обговорення. Пробопідготовку виконували за наступною методикою: наважку порошку подрібнених та розтертих таблеток, еквівалентну 50,0 мг АСК, переносили в конічну колбу (200,0 мл), додавали 50,0 мл метанолу та залишали на втрушувачі на 10 хв (частота 200 цикл./хв). За допомогою шприцевого фільтру (шприць на 5-10 мл) фільтрували в віалу для хроматографії, відкидаючи перші 2 мл. Отримані екстракти хроматографували.

Стандарт АСК. Близько 50,0 мг (точна наважка 51.4 г) АСК переносили в конічну колбу (200,0 мл), додавали 50,0 мл метанолу і перемішували до розчинення. *Стандарт СК.*

Вихідний розчин СК. Близько 50,0 мг (точна наважка 46.5 г) СК переносили в конічну колбу (200,0 мл), додавали 50,0 мл метанолу і перемішували до розчинення (1000 мкг / мл).

Розчин СК з концентрацією 100 мкг / мл. 5.0 мл вихідного розчину СК переносили в мірну колбу (50,0 мл).

Розчин СК з концентрацією 10 мкг / мл. 5,0 мл розчину СК з концентрацією 100 мкг/мл переносили в мірну колбу (50,0 мл) (табл. 1).

Таблиця 1

Отримані для дослідження та референтні розчини

№ віалів	№ зразку бренду	Маса таблеток, мг (таблетки № 1-5)					Середня маса таблеток, мг	Номінальне дозування АСК, мг/ табл.	Наважка порошку розтертих таблеток, що містить приблизно 50 мг АСК
		1	2	3	4	5			
97	1	136.3	140.5	139.5	136.4	140.0	138.5	100	69.3
98	2	111.5	109.4	111.0	113.7	113.4	111.8	75	74.6
99	3	599.1	596.3	589.8	598.7	593.1	595.4	500	59.6
100	4	132.1	134.7	131.0	136.4	135.5	133.9	100	67.0
101	5	173.7	173.0	173.8	176.8	172.7	174.0	75	116.0
102	6	113.9	116.6	116.1	114.4	115.2	115.2	75	76.8
103	7	111.6	114.4	110.8	111.5	115.6	112.8	75	75.2

Номінальне дозування АСК, мг/табл. вказує виробник. Референтні розчини - № 6, 7.

В результаті проведених досліджень методом ВЕРХ-УФ знайдено, що в зразку (бренд) № 3 міститься «важка» домішка ($RT = 3.28$) 2-[(2 гідроксибензоїл)окси]бензойна кислота або саліцилсаліцилова кислота, кількість якої перевищує допустиму норму ($RT \approx 3.2$). Субстанції АСК і СК не містять «важких» домішок.

Висновки. Проведено аналіз таблетованих лікарських форм фармацевтичних композицій АСК (бренди № 1-5) та адаптовано експрес-метод ВЕРХ з УФ-детектором з можливістю реалізації його в режимі ВЕРХ-МС для виявлення споріднених сполук АСК та токсичних «важких» домішок (режим звернуто-фазової хроматографії при використанні сильного модифікатора ТФК). Розроблена методика для визначення основного продукту розкладання АСК – СК, що не вимагає використання зовнішнього стандарту СК і/або АСК (при 274 нм), а отримані результати узгоджуються з результатами при використанні зовнішнього стандарту СК.