РАЗРАБОТКА ПЕРОРАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ
СУЛЬФАТИРОВАННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА
В ВИДЕ КАЛИЕВОЙ СОЛИ

Я.А. Костыро1, К.В. Алексеев2

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова» Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Для цитирования: Я.А. Костыро, К.В. Алексеев. Разработка пероральной лекарственной формы гиполипидемического действия на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли. Фармация и фармакология. 2021;9(6):441-453. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-441-453

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук разработан оригинальный гепариноид – сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли, обладающий антикоагулянтной и гиполипидемической активностями.

Цель. Создание на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов, которые в дальнейшем будут пригодны для клинического исследования.

Материалы и методы. Для получения твердых дозированных лекарственных форм использовались: сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли, полученный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; Ludipress®; AEROSIL® 200 Pharma; кальция стеарат; Aquacoat ECD. Применялось брикетирование порошковых масс с последующим таблетированием и нанесением готового пленочного покрытия Aquacoat ECD и капсулирование в твердые желатиноевые капсулы.

Результаты. На основе изученных физико-химических и технологических свойств сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли обоснован состав и технология производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и капсул. Для разработанных твердых дозированных лекарственных форм определены технологические параметры и показатели качества в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания.

Заключение. Разработаны оптимальные составы и технологии получения таблеток, покрытых оболочкой, и капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов. Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации.

Ключевые слова: сульфатированный арабиногалактан; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; капсулы; технология производства.

DEVELOPMENT OF PERORAL HYPOLIPIDEMIC FORMULATION BASED ON SULFATED ARABINOGALACTAN IN THE FORM OF POTASSIUM SALT

Ya.A. Kostyro1, K.V. Alekseev2

1 Federal State Budget Institution for Science “A.E. Favorovsky Irkutsk Institute of Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”
1, Favorovsky St., Irkutsk, Russia, 664033
2 Federal State Budgetary Institution “Research Zakusov Institute of pharmacology”
8, Baltyskaya St., Moscow, Russia, 125315

E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Received 24 Oct 2019 After peer review 13 Aug 2021 Accepted 21 Sep 2021

For citation: Ya.A. Kostyro, K.V. Alekseev. Development of peroral hypolipidemic formulation based on sulfated arabinogalactan in the form of potassium salt. Pharmacy & Pharmacology. 2021;9(6):441-453. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-441-453
ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов одни из самых распространенных и серьезных нарушений системы гомеостаза. Применение лекарственных средств с поливалентным механизмом фармакологического действия для профилактики и лечения данной патологии обосновано, а использование в этом качестве гепариноидов − перспективно [1–8].

За рубежом препараты на основе природных и полусинтетических гепариноидов в качестве гиполипидемических средств используются в ограниченном количестве [9–13], в виду своих физико-химических свойств (чрезвычайно легко разрушаются в пищеварительном тракте, вследствие чего нарушается их всасывание и поступление в кровь) [1].

В Российской Федерации (РФ) гепариноиды представлены лекарственными препаратами на основе сулодексида, которые оказывают антигипертензорное, профibriллиционное и антитромботическое действие [2]. Сулодексид − это органопрепарат, получаемый из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи и представляющий собой естественную смесь гликозаминогликанов (80% гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8 кДа и 20% дерматансульфатгепараногликанов (80% гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8 кДа и 20% дерматансульфатгепараногликана) [14–15]. Клиническими многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями была доказана эффективность применения сулодексида в качестве средства для вторичной профилактики коронарного атеросклероза и его осложнений [16–18]. Лекарственные средства на основе сулодексида могут вызывать серьезные побочные эффекты в виду особенности технологии получения органопрепаратов, одним из которых является наличие в их составе следов белка и гистаминоподобных веществ, способных привести к появлению аллергических реакций при применении [1].

Таким образом, поиск гепариноидов, лишенных подобных недостатков, является актуальной проблемой медицинской и фармацевтической науки.

Направленная химическая модификация арабиногалактанов − основного полисахарида лиственницы сибирской, позволила разработать на его основе Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН оригинальное фармакологически активное соединение − сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (Агсулар®) [3]. Это полусинтетический гепариноид, проявляющий антигиперагулярную и гиполипидемическую активность, имеющий высокий показатель величины относительной биологической доступности при пероральном применении (54,4%) [19]. Усовершенствованная технология синтеза сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли позволила получить субстанцию фармацевтической чистоты [20, 21], безопасность и эффективность которой доказана в ходе доклинических исследований, проведенных совместно с Институтом токсикологии Федерального медико-биологического агентства (г. Санкт-Петербург) в 2009–2011 гг. [22, 23].

Таким образом, сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли является перспективным объектом для разработки на его основе пероральных лекарственных форм. На сегодняшний день

---

1 Рыжков В.Е., Макаров В.Г., Ремезова О.В., Макарова М.Н. Методические рекомендации по изучению гиполипидемического и антиоксилантного действия лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1.−М.: Гриф и К, 2012.−С. 445–452.
2 Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grfis.rosminzdrav.ru/Default.aspx
3 Яковлев В.Б., Золотухин С.И. Органотерапия // Большая медицинская энциклопедия, академик Б.В. Петровский (ред.), 3-е изд.−М.: Советская энциклопедия, 1981.−Т. 17.−С. 392.
4 Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Свидетельство на товарный знак «Агсулар®» 398618. РФ.−2010.
наиболее востребованы пероральные готовые лекарственные формы (ГЛФ) в виде таблеток и капсул, имеющие широкий спектр возможностей и преимуществ [24–25].

ЦЕЛЬ. Создание на основе сульфатированного арабиногалактанна в виде калиевой соли твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения (таблеток, покрытых плоченной оболочкой, и капсул) для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения сосудов, которые в дальнейшем будут пригодны для клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
Материалы
В работе использованы: сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (Агсулар®), полученный согласно разработанной методике [20, 21]; Ludipress® (BASF, Германия); коллоидный диоксид кремния – AEROSIL® 200 Pharma (Evonik Degussa, Германия); кальция стеарат, ч.д.а. (ТУ 2432-061-56856807-04); Aquacoat ECD (FMC, США); вода очищенная (ФС.2.2.0020.18).

Изучение физико-химических свойств
Форму и размер частиц определяли при помощи сканирующей электронной микроскопии, выполненной на сканирующем электронном микроскопе SEM 525-M (Philips, Нидерланды) и методом динамического светорассеяния с использованием анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument, Великобритания). Измерения проводили на углах 13° и 173° в пластиковых кюветах (1×1 см). Средний гидродинамический диаметр рассчитывали из анализа флуктуаций интенсивности светорассеивания сферических частиц. Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения Dispersion technology Zetasizer family software v7.01.

Средневесовую молекулярную массу определяли методом высокоэффективной эксклюзионной хроматографии на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Германия), колонка PL aquagel-OH 408 нм, 300×7,5 мм, детектор – рефрактометр, концентрация пробы 1 мг/мл, объем пробы 20 мл. Элюирование проводили 0,1 М водным раствором нитрата лития (LiNO₃) при 30°С со скоростью элюента 1 мл/мин. для калибровки колонки использовали D-галактозу и декстраны с молекулярными массами 5, 12 и 25 кДа (Sigma, США). Расчеты проводили при помощи программного обеспечения Agilent ChemStation.

Элементный анализ выполнен на автоматическом элементном анализаторе Flash2000 (Thermo Scientific, Италия).

Растворимость определяли по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость».

Среднюю плотность (ρₜ, кг/м³) определяли отношением массы пробы (m≥0,3 кг) ко всему занимаемому ей объему (V) в естественных условиях, включая имеющиеся в ней пустоты и поры (Vₚор), и рассчитывали по формуле:

$$\rho_{\text{уд.}} = \frac{m}{V_{\text{м.п.}} + V_{\text{пор}}}.$$ (1)

где: ρₜ – средняя плотность, кг/м³; m – массы пробы, кг; Vₚор – объем пробы, м³; Vₚор – объем твердой фазы, м³; Vₚор – объем пустот и пор, м³.

Удельную поверхность (Sₚ, м²/кг) определяли как сумму поверхности всех частиц, общая масса которых равна 1 кг и рассчитывали по формуле:

$$S_{\text{пл.}} = \frac{k}{d_{\text{факт.}} \times \rho_{\text{уд.}},}$$ (2)

где: Sₚₜ – удельная поверхность, м²/кг; k – коэффициент формы частиц; dₚₜ – диаметр частиц твердой фазы, м; ρₜ – средняя плотность, кг/м³.

Гигроскопичность (H, %) определяли в экстремальных условиях (в камере с относительной влажностью воздуха 100% в течение 24 часов) [26]. Кинетику влагопоглощения рассчитывали по формуле:

$$H = \frac{m - m_0 \times 100\%}{m}.$$ (3)

где: H – гигроскопичность, %; m₀ – масса порошка до выдерживания в камере со 100% влажностью воздуха, г; m – масса порошка после выдерживания в камере со 100% влажностью воздуха, г.

Изучение технологических свойств
Фракционный (гранулометрический) состав определяли по методике, описанной в ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» на автоматическом рассеивателе WEB (MLW-Labortechnik, Германия).

Сыпучесть (t/c), угол естественного откоса (°) и насыпную плотность (t/ml) определяли по методикам, описанным в ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести».

Прессуемость (прочность на излом, Н) определяли по следующей методике: навеску (0,3 г) порошка спрессовывали в матрице с диаметром 9 мм на ручном гидравлическом прессе ПГР 400 (Инфраспек, Россия) при давлении 120 МПа. После выталкивания таблетки из матрицы, определяли прочность на сжатие с помощью тестера прочности таблеток и гранул TT-03 (Китай) в кг нагрузки, которую пересчитывали в Н [26].
где: \( \rho_{\text{nас}0} \) – насыпная плотность до уплотнения, кг/м\(^3\); \( \rho_{\text{nас}1} \) – насыпная плотность после уплотнения, кг/м\(^3\) [27].

Индекс Карра (%) рассчитывали по формуле [28]:

\[
\text{Индекс Карра} = \frac{100\% \times (\rho_{\text{nас}0} - \rho_{\text{nас}1})}{\rho_{\text{nас}1}},
\]

где: \( \rho_{\text{nас}0} \) – насыпная плотность до уплотнения, кг/м\(^3\); \( \rho_{\text{nас}1} \) – насыпная плотность после уплотнения, кг/м\(^3\).

Технология получения таблеток
Брикетирование проводили из порошковой смеси действующего и вспомогательных веществ, полученной в «плуговом» миксере PSM (Pharmag, Германия) при скорости 50–250–450 об/мин в течение 30 мин, на ручном гидравлическом прессе ПГР 400 (Инфраспек, Россия). Диаметр матрицы – 25 мм при давлении от 20 МПа.

Брикеты размалывали в сухом грануляторе DG (Pharmag, Германия).

Фракционирование полученных гранул осуществляли на автоматическом рассеивателе WEB (MLW-Labortechnik, Германия), отбирая гранулы размером не менее 1 мм.

Для таблетирования использовали пуансоны к таблеточному прессу СRР-6 (Dott. Bonapace&C s.r.l., Италия), позволяющие получить двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм.

Нанесение 30% водной дисперсии пленочного покрытия Aquacoat ECD выполняли в коатере CP-9 (Pharmag, Германия) при фиксации рабочего угла установки 45°. Покрываемые таблетки подсушивали в инфракрасном свете (150 W).

Технология получения капсул
Для капсулирования использовали готовые полузакрытые желатиновые капсулы Empty Hard Gelatin Capsules (Shaanxi Genex Bio-Tech Co., Ltd, Китай) размерами № 00-1, наполнение которых осуществляли при помощи комплектов ручных машинок МС-1,2 (Multipharma, Италия) соответствующего размера.

Оценка качества ГЛФ
Качество полученных ГЛФ оценивали по стандартным фармакопейным методикам:
1. ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» – определение однородности массы содержимого капсул осуществляли, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия);
2. ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования» – определение равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированных ГЛФ (капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой) проводили по способу 2, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия);
3. ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» – определение распадаемости проводили в среде воды очищенной, используя лабораторный идентификатор процесса распадаемости 545 АК-00-00 (Фарматех, Украина).
4. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» – определение количества действующего вещества, высвобождающегося из ГЛФ за определенных промежуток времени, проводили в среде воды очищенной, используя устройство для определения растворимости 545 АК7-00-00 (Фарматех, Украина) спектрофотометрическим методом на UV/VIS спектрометре Lambda 35 (Perkin Elmer, США).
5. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» – определение количества вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат) проводили гравиметрическим методом, используя весы лабораторные электронные ЛВ 120-А (Сартогосм, Россия).

Статистическая обработка результатов
Все полученные данные были статистически обработаны (Р=95%) при помощи критерия Стьюдента в соответствии требованиями ОФС.1.1.0013.15.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Физико-химические и технологические свойства
Для получения дозированных лекарственных форм наиболее перспективным методом является прямое прессование. Этот способ таблетирования порошковых масс экономически выгоден и технологичен. Однако, несмотря на преимущества этого метода, прямое прессование осуществляется для ограниченного ассортимента фармацевтических субстанций и зависит от их физико-химических и технологических свойств [29].

Сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (рис. 1) представляет собой гидрофильный функционализированный биополимер, в котором сульфатные группы находятся при атомах С2 и С4 основной галактановой цепи и при атоме С6 концевых остатков галактозы основной и боковой цепей полисахарида. По данным элементного анализа и характеристик молекулярно-массового распределения значение степени замещения макромолекулы составляет 0,4, т.е. на одну структурную единицу биополимера приходится порядка одной сульфатной группировки [21].
По внешнему виду это белый или белый со слегка кремовым оттенком аморфный порошок со слабым характерным запахом. По данным сканирующей электронной микроскопии (рис. 2А) его частицы имеют сферическую форму и образуют крупные агломераты, размер которых находится в интервале 200–600 нм (рис. 2Б).

Для оценки пригодности сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли к таблетированию методом прямого прессования были проведены исследования его физико-химических (табл. 1) и технологических свойств (табл. 2).

Результаты проведенных экспериментов показали, что сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли представляет собой мелкодисперсный аморфный порошок с высокой гигроскопичностью (20,07%), практически однородный по гранулометрическому составу, который не соответствует требованиям, предъявляемым к порошкам для прямого прессования, так как обладает низкими технологическими свойствами.

Технология получения таблетированной ГЛФ

Ранее нами была разработана таблетированная ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в дозировке активного компонента 500 мг, в которой в качестве вспомогательных веществ были использованы лактоза безводная, поливинилпирролидон низкомолекулярный и аэросил [34]. Срок хранения таблеток, полученных методом прямого прессования с монокомпонентным составом вспомогательных веществ, составил не более 2,5 лет ввиду высокой гигроскопичности сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли и отсутствия у таблеток защитной от воздействия атмосферной влаги оболочки.
Рисунок 3 – Фрагмент технологической схемы производства «Агсулар® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг»
Примечание: Кт, Кх – соответственно технологический и химический контроль

Рисунок 4 – Фрагмент технологической схемы производства «Агсулар® капсулы 500 мг»
Примечание: Кт, Кх – соответственно технологический и химический контроль
### Таблица 1 – Физико-химические свойства сульфатированного арабиногалактан в виде калиевой соли

| Средневесовая молекулярная масса, кДа | Растворимость, кг/м³ | Средняя плотность, кг/м³ | Удельная поверхность, м²/кг | Гигроскопичность, % | Найдено Вычислено (%) |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| 27,5                        | 300; H₂O            | 843,17                 | 13,88                      | 20,07               | 26,63 25,39 11,01 15,55 |

| C   | H   | S   | K   |
|-----|-----|-----|-----|
| 22,75| 300 | 843,17| 13,88 |

### Таблица 2 – Технологические параметры сульфатированного арабиногалактан в виде калиевой соли

| Технологическая характеристика | Экспериментальные данные | Референтные значения |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Гранулометрический состав     | Фракции:                 | Гранулометрический состав: более 60 % должны составлять фракции с размером частиц 0,5–2 мм; менее 20 % – фракции с размером частиц до 0,2 мм [30]. |
|                               | < 0,25 мм 19,8%;         |                       |
|                               | 0,25–0,5 мм 59,5%;       |                       |
|                               | 0,5–1,0 мм 8,6%;         |                       |
|                               | 1,0–2,0 мм 10,5%;        |                       |
|                               | 2,0–3,0 мм 1,4%;         |                       |
|                               | > 3,0 мм 0,2%            |                       |
| Сыпучесть, г/с                | 1,00±0,05                | 8,6–12 г/с – отличная; |
|                               |                         | 6,6–8,5 г/с – хорошая; |
|                               |                         | 3–6,5 г/с – удовлетворительная; |
|                               |                         | 2–3 г/с – допустимая;  |
|                               |                         | 1–2 г/с – плохая;      |
|                               |                         | 0,3–1 г/с – очень плохая [31]. |
| Угол естественного откоса, °  | 43–45                    | 25–30° – очень хорошая степень сыпучести; |
|                               |                         | 31–35° – хорошая степень сыпучести; |
|                               |                         | 36–45° – удовлетворительная степень сыпучести; |
|                               |                         | 46–55° – неудовлетворительная степень сыпучести (требуется дополнительное перемешивание или вибрация; |
|                               |                         | 56–65° – плохая степень сыпучести; |
|                               |                         | > 66° – очень плохая степень сыпучести [31]. |
| Прессуемость (прочность на излом), Н | 24,50±1,14             | > 70 Н – хорошая |
|                               |                         | 40–70 Н – средняя |
|                               |                         | <40 Н – плохая [26]. |
| Насыпная плотность до уплотнения, г/мл | 0,633±0,032          | > 2,0 г/мл – весьма тяжёлые; |
|                               |                         | от 1,1 до 2,0 г/мл – тяжёлые; |
|                               |                         | от 0,6 до 1,1 г/мл – средние; |
|                               |                         | < 0,6 г/мл – лёгкие сыпучие материалы [31]. |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 0,843±0,042        |                         |
| Индекс Хауснера                | 1,33                     | 1,0–1,11 – очень хорошая сжимаемость; |
|                               |                         | 1,12–1,18 – хорошая сжимаемость; |
|                               |                         | 1,19–1,25 – средняя сжимаемость; |
|                               |                         | 1,26–1,34 – удовлетворительная сжимаемость; |
|                               |                         | 1,35–1,45 – плохая сжимаемость; |
|                               |                         | 1,46–1,59 – очень плохая сжимаемость; |
|                               |                         | > 1,60 – очень, очень плохая сжимаемость [32]. |
| Индекс Карра, %                | 24,91                    | 10 – очень хорошая сжимаемость; |
|                               |                         | 11–15 – хорошая сжимаемость; |
|                               |                         | 16–20 – средняя сжимаемость; |
|                               |                         | 21–25 – удовлетворительная сжимаемость; |
|                               |                         | 26–31 – плохая сжимаемость; |
|                               |                         | > 38 – очень, очень плохая сжимаемость [33]. |

---

[11] Tam же.
Таблица 3 – Состав и технологические характеристики таблеточных смесей на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

| Компоненты, технологические параметры | Таблеточные смеси, мас.% |
|--------------------------------------|--------------------------|
|                                      | № 1          | № 2          | № 3          | № 4          |
| Сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли | 47,15        | 61,88        | 73,33        | 82,92        |
| Лудипресс                           | 47,15        | 30,94        | 18,34        | 13,27        |
| Аэросил                             | 4,70         | 6,18         | 7,33         | 3,31         |
| Кальций стеаринокислый             | 1,00         | 1,00         | 1,00         | 0,50         |
| Сыпучесть, г/с                      | 5,5±0,2      | 2,6±0,1      | 2,0±0,1      | 1,5±0,1      |

Технологические параметры смесей после брикетирования

| Сыпучесть, г/с                      | 10,7±0,5     | 6,4±0,3      | 4,6±0,2      | 3,1±0,1      |
| Прессуемость (прочность на излом), Н | 44,5±2,2     | 15,0±0,7     | 11,2±0,5     | 9,7±0,4      |
| Насыпная плотность до уплотнения, г/мл | 1,349±0,067  | 1,270±0,063  | 1,215±0,061  | 0,497±0,025  |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 1,448±0,073  | 1,434±0,072  | 1,427±0,071  | 0,646±0,032  |
| Индекс Хауснера                      | 1,07         | 1,13         | 1,17         | 1,30         |
| Индекс Карра, %                     | 6,84         | 11,44        | 14,86        | 23,07        |

Таблица 4 – Показатели качества таблетированной ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли

| Основные показатели | Методы12 | Нормы | Результат |
|---------------------|----------|-------|-----------|
| Описание            | Визуальный | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, гладкие, двояковыпуклые. На поперечном срезе ядро таблетки от белого до белого со слегка кремовым оттенком цвета. | Соответствует |
| Подлинность         | 1. Полисахаридные фрагменты | При добавлении капли спирта этилового 95% происходит помутнение раствора. | Выполняется |
|                     | 2. Реакция метахромазии | При добавлении 0,005% раствора толуидинового голубого наблюдается изменение окраски раствора красителя с синей на сиреневую. | Выполняется |
|                     | 3. Ионы калия (реакция Б) (ОФС 1.2.2.0001.15) | При добавлении разведенной уксусной кислоты и раствора натрия кобальтинитрита образуется жёлтый кристаллический осадок. | Выполняется |
| Однородность дозирования | Весовой (ОФС 1.4.2.0008.15) | Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в таблетках, покрытых оболочкой, определяют согласно способа 2. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV≤15%. | Выполняется |
| Распадаемость | Визуальный (ОФС 1.4.2.0013.15) | Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться за 30 минут; среда растворения – вода очищенная | 25,8 мин | Соответствует |
| Растворение | Спектрофотометрический (ОФС 1.4.2.0014.15) | Высвобождение (не менее 75%) субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в течение 45 минут; среда растворения – вода очищенная | 94,2% | Соответствует |
| Определение вспомогательных веществ | Гравиметрический (ОФС 1.4.1.0015.15) | Содержание аэросила и кальция стеарата в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, должно быть от 0,054 г до 0,066 г (0,06 г ± 10%) и не более 11% от средней массы таблетки (1,082 г) – 0,119 г. | 0,059 г | Соответствует |
| Количествоное определение | Спектрофотометрический | Содержание субстанции сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, должно быть от 0,475 г до 0,525 г (0,5 ±5%). | 0,496 г | Соответствует |

12 Там же.
### Таблица 5 – Размер капсул для таблеточных смесей на основе сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли в зависимости от их технологических свойств

| Параметры                        | Таблеточные смеси |
|----------------------------------|--------------------|
|                                  | № 1       | № 2       | № 3       |
| Средняя масса содержимого капсул, г | 1,061     | 0,808     | 0,682     |
| Допустимое отклонение, %         | 7,5       |            |            |
| Сыпучесть, г/с                    | 10,7±0,5  | 6,4±0,3   | 4,6±0,2   |
| Насыпная плотность до уплотнения, г/мл | 1,349±0,067 | 1,270±0,063 | 1,215±0,061 |
| Диапазон объема, занимаемого гранулятом, мл | 0,77–0,81 | 0,62–0,66 | 0,55–0,58 |
| Размер твердых желатиновых капсул | 00        | 0         | 0         |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 1,448±0,073 | 1,434±0,072 | 1,427±0,071 |
| Диапазон объема, занимаемого гранулятом, мл | 0,71–0,75 | 0,55–0,58 | 0,47–0,49 |
| Размер твердых желатиновых капсул | 00        | 0         | 1         |

### Таблица 6 – Показатели качества капсулированной ГЛФ на основе сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли

| Основные показатели | Методы | Нормы | Результат |
|----------------------|--------|-------|-----------|
| Описание             | Визуальный | Твердые желатиновые капсулы № 1 или 0 или 00 с корпусом белого цвета и крышечкой розового цвета. Содержимое капсул – уплотнённая масса от белого до белого со слегка кремовым оттенком цвета. | Соответствует |
| Подлинность          |        | 1. Полисахаридные фрагменты. При добавлении капли спирта этилового 95% происходит помутнение раствора. | Выполняется |
|                      |        | 2. Реакция метахромазии. При добавлении 0,005% раствора толуидинового голубого наблюдается изменение окраски раствора красителя с синей на сиреневую. | Выполняется |
|                      |        | 3. Ионы калия (реакция Б) (ОФС 1.2.2.0001.15) | Выполняется |
| Однородность массы   | Весовой (ОФС.1.4.2.0009.15) | Средняя масса содержимого капсул № 00 от 0,981 до 1,141 г (1,061 ± 7,5%). Средняя масса содержимого капсул № 0 от 0,747 до 0,869 г (0,808 ± 7,5%). Не более двух индивидуальных масс могут иметь отклонение от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую допустимое отклонение. | Капсулы № 00 – 1,084 г; Капсулы № 0 – 0,798 г; Капсулы № 1 – 0,696 г. Соответствует |
| Однородность дозировки | Весовой (ОФС.1.4.2.0008.15) | Содержание сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли в капсулах определяют согласно способа 2. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV ≤ 15%. | Выполняется |
| Распадаемость        | Визуальный (ОФС.1.4.2.0013.15) | Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться за 30 минут; среда растворения – вода очищенная | Капсулы № 00 – 27,4 мин; Капсулы № 0 – 26,2 мин; Капсулы № 1 – 26,6 мин; Соответствует |
| Растворение          | Спектрофотометрический (ОФС.1.4.2.0014.15) | Высвобождение (не менее 75%) субстанции сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли в течение 45 минут; среда растворения – вода очищенная | Капсулы № 00 – 91,8%; Капсулы № 0 – 90,8%; Капсулы № 1 – 91,3%; Соответствует |
| Определение вспомогательных веществ | Гравиметрический (ОФС.1.4.1.0015.15) | Содержание аэросила и кальция стеарата в капсулах № 00 должно быть от 0,054 г до 0,066 г (0,06 г±10%) и не более 11% от средней массы содержимого капсул № 00, где 0,054 г – нижняя граница количественного определения аэросила, а 0,066 г – верхняя граница количественного определения аэросила. | Капсулы № 00 – 0,058 г; Капсулы № 0 – 0,057 г; Капсулы № 1 – 0,062 г. Соответствует |
| Количество определения | Спектрофотометрический | Содержание сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли в одной капсуле должно быть от 0,475 г до 0,525 г (0,5 г±5%). | Капсулы № 00 – 0,501 г; Капсулы № 0 – 0,511 г; Капсулы № 1 – 0,477 г. Соответствует |

注: Здесь приводятся качественные характеристики капсулированной продукции на основе сульфатированного арабиногалктана в виде калиевой соли.
Предварительно для повышения стабильности и уменьшения сроков годности таблеток на основе сульфатированного арабиногалактанна в виде калиевой соли были проведены дополнительные экспериментальные исследования сопротивления состава и технологии (подбор современных высокоэффективных комбинированных вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть и прессуемость; выбор влагозащитного пленочного покрытия для таблеток; аморфация широко используемого в фармацевтической технологии способа направленного укрупнения частиц – гранулирования).

Из большого ассортимента современных комбинированных вспомогательных веществ для исследования был выбран лудипресс – Ludipres®, состоящий из комплекса α-лактозы моногидрата (93,4%) с поливинилпирролидоном (Kollidon 30) (3,2%) и полиэтиленгликолем (3,4%) [36].

Лудипресс имеет тот же качественный состав ингредиентов, который применялся нами ранее для получения таблеток на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли, но отличающийся их оптимальным количественным содержанием. Это позволяет получить достаточно прочные таблетки при низком давлении прессования и улучшать технологические свойства активной субстанции [35].

Поскольку сульфатированный арабиногалактана в виде калиевой соли – гигроскопичное и термостойкое вещество, для улучшения сыпучести таблетируемой массы на ее основе и предотвращения дальнейшего расслаивания был опробован такой технологический прием, как брикетирование (разовывание метода сухого гранулирования) [36–37].

Для экспериментальных исследований были получены модельные составы таблеточных смесей и изучены их основные технологические свойства (табл. 3).

Как видно из представленных данных, технологическим требованиям процесса таблетирования методом прямого прессования соответствует только таблеточная сместь № 1, так как она обладает отличной сыпучестью и средней прессуемостью при очень хорошей сжимаемости [31, 38]. Полученные результаты подтверждают правильность выбора оптимального состава и технологии. Таблеточные смеси № 2 и № 3 могут быть использованы для получения ГЛФ в виде капсул.

С целью защиты сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли от воздействия атмосферной влаги для таблеток было экспериментально отобрано эффективное пленочное покрытие. Влагозащитными барьерными покрытиями чаще всего служат гидрофобные полимеры или гидрофобные полимеры в комбинации с гидрофильными добавками, либо гидрофильные полимеры в комбинации с гидрофобными добавками [39]. В качестве пленкообразователей были выбраны структурообразующие соединения, способствующие защите таблеток от влаги, в частности не растворимая в воде, но проницаемая для водных растворов этилцеллюлоза [40] и цетиловый спирт; последний, помимо хорошей пленкообразующей способности, обладает эмульгирующими и стабилизирующими свойствами [41].

В современной фармацевтической технологии широко используются готовые пленочные покрытия (ГПК), включающие оптимальных соотношениях пленкообразователь, пластикатор, краситель и растворитель, а также полупродукты (полуфабрикаты) в виде гранул (порошков), из которых пленкообразующий раствор (дисперсию) получают несущественно перед применением с помощью соответствующего растворителя [42-45]. Из всего ассортимента ГПК, содержащих в своем составе этилцеллюлозу и цетиловый спирт, для экспериментальных исследований по защите таблеток, содержащих сульфатированный арабиногалактана в виде калиевой соли, от воздействия атмосферной влаги было выбрано ГПК Aquacoat ECD, используемое в виде 30%-ной водной дисперсии, получаемой несущественно перед применением. Преимущества указанной ГПК – возможность ее применения не только для создания барьерного покрытия (насечение в количестве 1–2% от массы таблетки), но и для поддержания рН-независимого заданного режима высвобождения (насечение в количестве 8–15% от массы таблетки) [35]. Кроме того, ГПК Aquacoat ECD совместимо с большинством спиртов- и пропиленгликольрастворимыми красителями, а также различными типами пластикаторов. В результате получается высокопрочная, стабильная, легко растворимая в желудке оболочка, придающая таблетке приятный внешний вид и обеспечивающая эффективную защиту действующего вещества от атмосферной влаги [46].

Отработку технологии получения ГЛФ в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли по прописи таблеточной смеси № 1 осуществляли с помощью оборудования Pharmag и таблеточного пресса с одной станцией прессования CPR-6, используя метод сухой грануляции (брикетирование) согласно предложенной технологической схемы (рис. 3).

В результате были получены двояковыпуклые таблетки диаметром 12 мм высокой прочности (44,5±2,2 Н).
Оценка качества таблетированной ГЛФ
Оценку качества полученных таблеток проводили по следующим показателям: описание, подлинность, однородность дозирования, распадаемость, растворение, определение вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат) и количественное определение (табл. 4).

Согласно проведенным исследованиям, разработанная твердая дозированная ГЛФ для перорального применения в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли выдерживает все испытания и полностью соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки».

Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации на производство «Агсулар® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг».

Технология получения капсулированной ГЛФ
Для производства ГЛФ в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли гранулят, согласно прописям таблеточных смесей № 1–3, помещали в твердые желатиновые капсулы размером № 00-1 соответственно (табл. 5).

Отработку технологии получения ГЛФ в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли проводили на оборудовании Pharmag и комплектах ручных машинок для наполнения твердых желатиновых капсул (МС-1,2) соответствующего размера, позволяющих осуществлять принудительную подачу таблеточной смеси в капсулу и дополнительную подпрессовку материала согласно предложенной технологической схемы (рис. 4).

Оценка качества капсулированной ГЛФ
Готовые капсулы были подвергнуты контролю согласно разработанной спецификации (табл. 6). Исследования показали качества: описание, подлинность, однородность массы, однородность дозирования, распадаемость, растворение, определение вспомогательных веществ (аэросил и кальция стеарат), количественное определение.

Согласно проведенным исследованиям, разработанная твердая дозированная ГЛФ для перорального применения в виде капсул на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли выдерживает все испытания и полностью соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы».

Полученные данные положены в основу разработки нормативной документации (проекта фармацевтической статьи «Агсулар® капсулы 500 мг» и лабораторного регламента на производство ГЛФ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Таким образом, в результате экспериментальных исследований были разработаны и апробированы оптимальные составы и технологические способы получения твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения на основе сульфатированного арабиногалактана в виде калиевой соли (капсулы и таблетки, покрытые оболочкой) для профилактики и лечения атеросклеротического повреждения кровеносных сосудов. Полученные данные позволяют планировать плацебо-контролируемое клиническое исследование 1-й фазы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА
Работа выполнена согласно планам НИР (государственное задание) по программе V.48 «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний» (2013–2020). Проект V.48.1.2. Поиск новых биологически активных веществ на основе биомассы хвойных пород Сибири и Дальнего Востока, скрининг биологической активности перспективных соединений. Разработка технологий получения природных субстанций и определение их практической значимости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ
Я.А. Костыро – выполнение экспериментальных работ, обработка результатов исследования, написание текста статьи; К.В. Алексеев – разработка концепции и дизайна исследования, руководство проведением экспериментальных работ, редактирование текста статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
1. Kumar N., Bentolila A., Domb A.J. Structure and biological activity of heparinoid // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 5, Issue 5. – P. 441–447. DOI: 10.2174/1389557053765538.
2. Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., El-Sherbiny M., Matloub A.A., Aly H.F., Farrag A.R., Fouad G.I. Hypolipidemic and anti-atherogenic effect of sulphated polysaccharides from the green alga Ulva fasciata // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2015. – Vol. 31, Issue 1. – P. 1–12.
3. Park J., Yeom M., Hahm D-H. Fucoidan improves serum

16 Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. T. I–IV.
17 Там же.
lipid levels and atherosclerosis through hepatic SREBP-2-mediated regulation // J. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 131, Issue 2. – P. 84–92. DOI: 10.1016/j.jphs.2016.03.007.
4. Vick M.Z. The anti-hypercholesterolemic effect of ulvan polysaccharide extracted from the green alga Ulva fasciata on aged hypercholesterolemic rats // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2016. – Vol. 9, Issue 3. – P. 165–176.
5. Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviates high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in ApoE(−/−) mice deficient in apolipoprotein E expression // J. Nutr. Biochem. – 2016. – Vol. 32. – P. 46–54. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.011.
6. Deniaud-Bouét E., Hardouin K., Potin P., Klaoreg B., Hervé C. A review about brown algal cell walls and fucose-containing sulfated polysaccharides: cell wall context, biomedical properties and key research challenges // Carbohydr. Polym. – 2017. – Vol. 175. – P. 395–408. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.07.082.
7. Li W., Wang K., Jiang N., Liu X., Wan M., Chang X., Liu D., Qi H., Liu Sh. Antioxidant and antiatherosclerotic activities of purified polysaccharides from Ulva pertusa // J. Appl. Phycol. – 2018. – Vol. 30. – P. 2619–2627. DOI: 10.1007/s10811-018-1001-2.
8. Yusl Y., Hakim B., Rosidah R. Effect of sodium alginate on prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in rats // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2018. – Vol. 11, Issue 6. – P. 242–247. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i6.24768.
9. Баркган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение // Сулодексид. Механизмы действия и применение // Фармация. – 2008. – № 1. – С. 42–56.
10. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gamaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulfoxide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects // Int. Angiol. – 2014. – Vol. 33, Issue 3. – P. 243–254.
11. Xin M., Ren L., Sun Y., Li H., Guan H.-S., He X.-X., Li Ch.-X. Anticoagulant and antithrombotic activities of low-molecular-weight propylene glycol alginic sodium sulfate (PSS) // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 114. – P. 33–40. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.063.
12. Patil N.P., Le V., Sligar A.D., Meier L., Chavarria L., Yang E.Y. Baker A.B. Algal polysaccharides as therapeutic agents for atherosclerosis // Front. Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–18. DOI: 10.3389/fcvm.
13. Braga W.F., Aguilar E.C., Alvarez-Leite J.A. Fucoidans as a potential nutraceutical in combating atherosclerotic cardiovascular diseases // Biomed. J. Sci. & Tech. Res. – 2019. – Vol. 21, Issue 3. – P. 15953–15958. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.21.003616.
14. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // Drug Des. Devel. Ther. – 2014. – Vol. 8. – P. 49–65. DOI: 10.2147/DDDT.S6762.
15. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide // Int. Angiol. – 2014. – Vol. 33, Issue 3. – P. 229–235.
16. Condorelli M., Chiariello M., Dagnanti A., Penco M., Dalla Volta S., Penco V., Schivazappa L., Mattioli G., Mattioli A.V., Brusoni B., Trotta E., Bingamini A. IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. Vol. 23, Issue 1. – P. 27–34. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90498-7.
17. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., Palazzini E., Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, Issue 13. – P. 1057–1065. DOI: 10.1053/euhj.2001.3033.
18. Chupin A.V., Katurkin S.E., Katelnitsky I.I., Katelnitskaya O.V., Prostov I.I., Petrikov A.S., Koshevoy A.P., Lyudkova L.F. Sulodexide in the treatment of chronic venous insufficiency: results of the All-Russian multicenter ACVEDUCT program // Adv. Ther. – 2020. – Vol. 37, Issue 5. – P. 2071–2082. DOI: 10.1007/s12325-020-01270-9.
19. Костыро Я.А., Ковальская Г.Н., Силезерева О.А., Ильина О.П. Экспериментальная фармакокинетика сульфатированного арабиногалактана при различных путях введения // Фармация. – 2008. – № 1. – С. 45–46.
20. Пат. 2532915 C08B37/00 Способ получения сульфата ионов арсената // Фармация. – 2014. – № 5. – С. 76–79.
21. Костыро Я.А., Капибасов С.Г. Исследование безопасности субстанции Агсулар® // Эксперим. и клин. фармакол. – 2017. – Т. 80, № 56. – С. 17.
22. Костыро Я.А., Костыро В.В. Исследование фармаколого-биохимической активности субстанции Агсулар® // Эксперим. и клин. фармакол. – 2018. – Т. 81, № 56. – С. 124. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-1-306.
23. Дениндау-Буэт А., Раков В.К., Шивазаппап Л., Маттиоли Г. Фукоиданы как потенциальные антиоксиданты // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 17–26.
24. Фукоиданы как потенциальные антиоксиданты // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 17–26.
25. Меньшутина Н.В., Михани Т.В., Алексеев С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 328 с.
ковая В.Ф. Таблетированная лекарственная форма препарата AGSK // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2008. – С. 643.

35. Schmidt P.C., Rubensdörfer C.I.W. Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for direct compression: Part I: Powder characteristics and tableting properties // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1994. – Vol. 20, Issue 18. – P. 2899–2925. DOI: 10.3109/03639049409042687.

36. Sridevi G., Korangi V., Latha S.M. Review on a novel approach in recent advances of granulation techniques and technologies // Research J. Pharm. And Tech. – 2017. – Vol. 10, Issue 2. – P. 607–617. DOI: 10.5958/0974-360X.2017.00119.6.

37. Patil L.P., Rawal V.P. Review article on granulation process with novel technology: an overview // Indian Journal of Applied Research. – 2017. – Vol. 7, Issue 6. – P. 90–93. DOI: 10.36106/ijar.

38. Aulton M.E. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. – 679 p.

39. Могилюк В. Функциональные пленочные покрытия и практические аспекты их применения // Фармацевтическая отрасль. – 2016. – № 1. – С. 52–65.

40. Wasilewska K., Winnicka K. Ethylcellulose – a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development // Materials. – 2019. – Vol. 12. – P. 1–21. DOI: 10.3390/ma12010386.

41. Sepulveda E., Kildsig D.O., Ghaly E.S. Relationship between internal phase volume and emulsion stability: the cetyl alcohol / stearyl alcohol system // Pharm. Devel. Tech. – 2003. – Vol. 8, Issue 3. – P. 263–275. DOI: 10.1081/PDT-120022155.

42. Porter S.C. Preventing film coating problems through design // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 28, Issue 2. – P. 43–46.

43. Himaja V., Sai K.O., Karthikeyan R., Srinivasa B.P. A comprehensive review on tablet coating // Austin Pharmacol. Pharm. – 2016. – Vol. 1, Issue 1. – P. 1–8.

44. Porter S.C. Preventing film coating problems through design // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 28, Issue 2. – P. 43–46.

45. Wasilewska K., Winnicka K. Polymers in pharmaceutical taste masking applications // Polimery. – 2017. – Vol. 62, No. 6. – P. 419–427. DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.419.