

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра заводской технологии лекарств**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ  
СУШПОЗИТОРИЕВ С ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования Фм18(4,10д)і-14  
специальності 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Алюб ЗИНГАД

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры заводской технологии лекарств, к.фарм.н., доцент  
Ирина КРИКЛИВАЯ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры  
технологий фармацевтических препаратов, доцент  
Антонина СИЧКАРЬ

**Харьков – 2023 год**

## АНОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 42 страницы, 3 таблицы, 12 рисунков, список литературы из 54 наименований.

С целью разработки состава и технологии суппозитория для лечения артериальной гипертензии в качестве активного фармацевтического ингредиента было выбрано вещество – эналаприл малеат. В качестве эмульгатора был выбран твин-80, как оптимальная суппозиторная основа – Витепсол Н-15. Обоснована технология получения суппозитория методом выливания.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, эналаприл малеат, твин-80, Витепсол Н-15, суппозитории, состав, технология.

## ANNOTATION

Qualification work contains 42 pages, 12 figures, 3 tables, a list of references of 54 titles.

In order to develop the composition and technology of suppositories for the treatment of arterial hypertension, the substance enalapril maleate was chosen as an active pharmaceutical ingredient. Tween-80 was chosen as an emulsifier, and Witepsol N-15 was chosen as the optimal suppository base. The technology of obtaining suppositories by the pouring method is substantiated.

*Key words:* arterial hypertension, enalapril maleate, tween-80, WitepsolN-15, suppositories, composition, technology.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

Вступление	5
Раздел 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1.Этиология и патогенез артериальной гипертензии. Классификация и клинические проявления артериальной гипгепертензии	15
1.2 Методы лечения артериальной гипертензии	
Выводы к разделу 1	18
Раздел 2. Объекты и методы исследования	19
2.1.Объекты исследования	19
2.2. Методы исследования	26
Выводы к разделу 2	29
Раздел 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ Разработка состава и технологии суппозиториев с эналаприла малеатом	30
3.1. Анализ рынка препаратов, которые применяются для лечения артериальной гипертензии	30
3.2. Экспериментальное обоснование состава суппозиториев	33
3.3. Технология получения суппозиториев с эналаприла малеатом	38
Выводы к разделу 3	41
Выводы	42
Список использованных источников	43
Приложения	49

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АТ – артериальное давление

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛС – лекарственное средство

НА – норадреналин

САД – систолическое артериальное давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

## ВСТУПЛЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

По данным статистики, за последние годы смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 64,3%. Сердечно-сосудистые заболевания – это группа заболеваний, связанных с проблемой системы кровообращения, которая включает артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС): стенокардию и инфаркт миокарда [2,27].

Артериальная гипертензия – это заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся повышением артериального давления, систолическое артериальное давление (САД) выше 120 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАТ) выше 80 мм рт. ст. Если заранее не начать лечить повышенное АД, то данная патология может привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта, почечной или сердечной недостаточности [1,27,32].

На начальной стадии артериальной гипертензии лечение можно начать с помощью немедикаментозной терапии, если она становится неэффективной, то лечение начинают с использованием антигипертензивных лекарственных средств [10,31].

В квалификационной работе установлено, что среди антигипертензивных лекарственных средств, доступным для населения Украины, является препарат из группы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) - эналаприл [35,39].

Поэтому, разработка состава и технологии суппозиторий с эналаприла малеатом актуальна для медицины и фармации.

**Цель и задание исследования.** Разработка состава и технологии производства суппозиторий с эналаприла малеатом.

Для достижения поставленной цели нужно было решить следующие задачи:

– проанализировать научную литературу, определить этиологию и патогенез такого заболевания как артериальная гипертензия;

- охарактеризовать действующее вещество, которое входит в состав суппозитория – эналаприла малеат;
- подобрать оптимальные вспомогательные вещества в составе суппозитория;
- разработать состав и технологию получения суппозитория с эналаприлом методом выливания;
- составить технологическую схему производства суппозитория с эналаприла малеатом.

**Объект исследования.** Эналаприла малеат, суппозиторные основы, суппозитории с эналаприла малеатом полученные методом выливания.

**Предмет исследования.** Разработка состава и технологии производства суппозитория с эналаприла малеатом.

**Методы исследования.** При выполнении квалификационной магистерской работы применены физико-химические, фармако-технологические исследования, позволяющие оценить исходные вещества и готовую лекарственную форму.

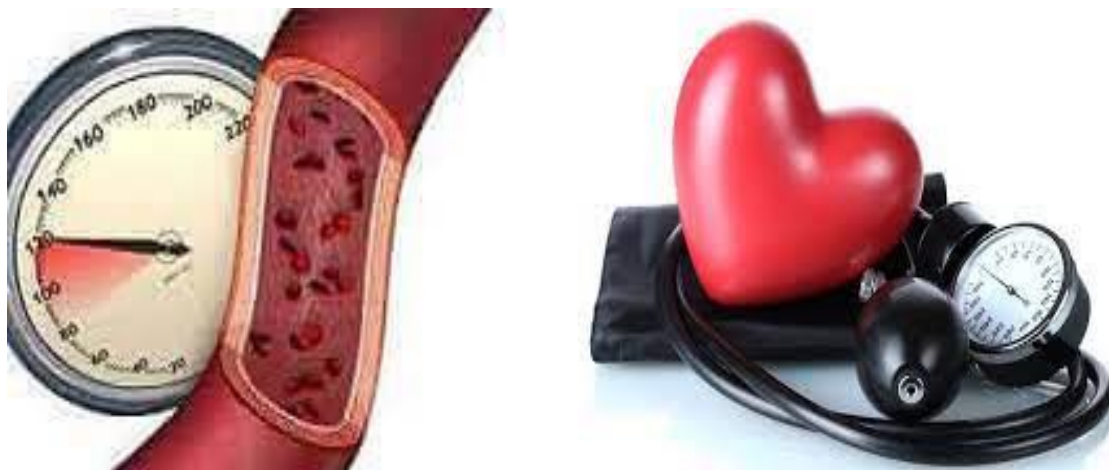
**Апробация результатов исследования и публикации.** В сборнике научных трудов «Problems and achievements of modern biotechnology», была опубликована работа на тему «Relevance of creating suppositories with enalapril maleate», где была доказана целесообразность разработки суппозитория с эналаприла малеатом.

**Структура и объем квалификационной работы.** Квалификационная работа изложена на 42 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех разделов, общих выводов, списка использованных источников и приложений. Библиография включает 54 источника литературы. Работа иллюстрирована 3 таблицами и 12 рисунками.

## РАЗДЕЛ 1

### АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Этиология и патогенез артериальной гипертензии. Классификация и клинические проявления артериальной гипертензии



Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, характеризующееся повышением АД, при котором систолическое АД равно 140 мм рт. ст. или выше и/или диастолическое АД – 90 мм рт. ст. или выше, которое подтверждается при повторных измерениях артериального давления не менее двух-трех раз в разные дни в течение четырех недель. Предел 140/90 мм рт. ст. был выбран согласно многочисленным рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям [1,2,33].

АГ имеет высокую распространенность и является одним из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мировая заболеваемость и смертность от нее также представляют собой серьезную социально-экономическую проблему [20,26].

АГ является распространенным заболеванием с неопределенной этиологией. Ученые выяснили, что как врожденная, так и адаптивная иммунная система играют немаловажную роль в развитии гипертензии. Основным проявлением этого заболевания является опущение почек, сердца, мозга и сосудов. Таким образом, у людей страдающих гипертензией

возможна высокая вероятность развития атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, хронической болезни почек и деменции [1,33].

Артериальное давление (АД) – это изменяющаяся величина, на которую способны влиять как внутренние, так и внешние факторы. За регуляцию АД отвечает центральная нервная система, симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, эндокринная система, рецепторы, расположенные в дуге аорты и рецепторы каротидного синуса [44,46].

Воздействие симпатического отдела вегетативной нервной системы на уровень артериального давления осуществляется с помощью медиаторов-катехоламинов – адреналин и норадреналин (НА). Указанные медиаторы производятся надпочечниками, при увеличении их концентрации в крови ускоряется сердцебиение и происходит спазм сосудов [20,32].

С увеличением концентрации в плазме крови медиаторов-катехоламинов наблюдается перестройка барорецепторов, сопровождающаяся дисбалансом прессорной и депрессорной систем [26].

Прессорные системы отвечают за повышение АД с выделением медиатора НА, в свою очередь депрессорные системы парасимпатического отдела вегетативной нервной системы выделяют медиатор ацетилхолин, который способен замедлить пульс и расширять периферические сосуды [44].

Активация каротидного барорефлекса оказывает влияние на активность периферического симпатического нерва, находящегося под контролем барорецептора каротидного синуса. Хроническая активация барорефлекса вызывает стойкое понижение АД и активности периферических симпатических нервов [26,46].

Важнейшую роль в регуляции АД играют почки. Результатом симпатического влияния катехоламинов и уменьшением кровоснабжения почек запускается мощный прессорный механизм – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Почки производят ренин, что приводит к



образованию активного вещества ангиотензина II, который в свою очередь обладает мощным сосудосуживающим эффектом и способен повышать общее периферическое сопротивление сосудов. Под влиянием этих факторов возрастает нагрузка на сердечную мышцу, что может привести к гипертрофии левого желудочка сердца, структурным изменениям сердца и сосудам [40,44].

Ренин-ангитензиновая система является одной из самых известных эндокринной, паракринной и внутрикризисной вазоактивной системы, участвующей в физиологической регуляции нервной, сердечно-сосудистой систем, а также регуляции АД и функции почек [20,26].

Ученые выяснили, что ренин-ангиотензиновая система является важным гормональным модулятором сердечно-сосудистой функции при старении. Пожилые люди более уязвимы в развитии гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний, включая систолическую гипертензию, заболевания сосудов, ИБС, аритмии и сердечную недостаточность. АГ стремительно распространяется среди пожилых людей [52].

В сумме ренин и ангиотензин II стимулируют образование надпочечниками гормон альдостерон, способный задерживать выделение из организма  $\text{Na}^+$  и усиливать выведение  $\text{K}^+$ , способствует перераспределению  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  из клеточного пространства внутрь клеток, и тем самым повышает проницаемость клеточных мембран. Как следствие происходит опухание сосудистой стенки периферических артерий и сужается просвет сосудов. Это сопровождается повышением сопротивления тока крови и повышением ДАД [51,52].

Когда в организме происходит задержка  $\text{Na}^+$ , то в стенках артерий повышается чувствительность рецепторов к циркулирующим в крови прессорным веществам (ренину и ангиотензину II). Клетки мозгового слоя почек также синтезируют активные вещества кинины и простагландины. Кинины и простагландны оказывают мощный сосудорасширяющий эффект, способный снижать периферическое сопротивление. На начальной стадии

концентрация кининов в крови больных АГ возрастает. Данный эффект можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма на повышение активности прессорных систем. Прогрессирование АГ приводит к истощению депрессорных систем и повышению прессорных веществ, как следствие АД становится высоким и устойчивым. Мозговое вещество почек производит простагландин E, обладающий действием расширением сосудов, усиливает почечный кровоток, а также способен выводить избыток  $\text{Na}^+$  из организма. Важное значение для организма имеет активное выведение ионов  $\text{Na}^+$  из мышечных волокон стенок артерий, как следствие уменьшается набухание и снижается чувствительность к сужающим сосуды. Это приводит к снижению АД [53].

В зависимости от причин, вызывающих повышенное АД, можно выделить два вида АГ:

- первичная (эссенциальная) гипертензия;
- вторичная (симптоматическая) гипертензия [48].

*Эссенциальная АГ* – это первичная гипертензия, возникающая на фоне длительного повышения активности прессорных систем и истощения депрессорных механизмов, сопровождающаяся поражением органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки, сетчатка) [32].

У больных эссенциальной гипертензией АД можно хорошо контролировать, а сердечно-сосудистый риск уменьшить с помощью комбинации мероприятий по образу жизни и антигипертензивных препаратов первой линии [48].

#### *Факторы риска*

- ✓ генетическая предрасположенность;
- ✓ чрезмерное количество соли, поступающей в организм человека вместе с пищей (увеличение  $\text{Na}^+$  в пище приводит к недостаточному количеству  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , что играет важную роль в возникновении гипертонической болезни);
- ✓ избыточная масса тела;

- ✓ усиление прессорного влияния гипоталамо-гипофизарной системы, избыток выделения катехоламинов, активация ренин-ангиотензиновой системы (гормональный фактор);
- ✓ при высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развивается вазоконстрикторная гипертензия, при низкой активности – гиперволемическая (почечный фактор);
- ✓ профессиональные факторы: труд в шумных местах, труд в местах повышенного воздействия негативных эмоций (врачи, преподаватели);
- ✓ малоподвижный образ жизни;
- ✓ чрезмерное употребление алкоголя, курение [20,26].

### ***Этиология и патогенез***

- хроническое психоэмоциональное перенапряжение (стрессы);
- нарушение обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$ , вызванное наследственным дефектом клеточных мембран гладенькой мускулатуры сосудов;
- генетический дефект почечно-объемного механизма регуляции АД [26].

В основе патогенеза первичной артериальной гипертензии лежит нарушение регуляции тонуса сосудов и их морфологические изменения. Все превращения в организме происходят при действии нейроэндокринных механизмов, среди которых наиболее важное значение имеют нейрогенный, клеточный, гуморальный и эндотелиальный механизмы. Нейрогенный – происходит блокировка депрессорных механизмов на уровне барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны. Клеточный – происходит увеличение концентрации ионов  $\text{Na}^{+}$  внутри клетки, как следствие усиливается приток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку через кальциевые каналы и сокращение гладкой мускулатуры клеток, а также повышается чувствительность рецепторов клеток к катехоламинам и ангиотензину [26,37].

Гуморальный – активируется ренин-ангиотензи-альдостероновая система, вазопрессин, снижается концентрация простагландинов, сердечного натрийуретического гормона. Эндотелиальный – уменьшается образование NO и усиливается образование эндотелина и эндотелий-зависимой сократимости; образуются дополнительные факторы сократимости – простагланцины  $PGH_2$ ,  $PGI_2$  [26].

**Вторичная (симптоматическая) гипертензия** – это гипертензия, вызываемая заболеваниями органов, принимающих участие в регуляции артериального давления [40].

*Этиология:*

- эндокринные заболевания (феохромоцитома, болезнь Крона, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, климактерический синдром);
- заболевания почек (хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, диабетический нефросклероз, опухоль почек, аномалии и развитие почек);
- заболевание сосудов (атеросклероз, в том числе сосудов почек);
- центрального происхождения (сосудистые заболевания головного мозга, травмы мозга, воспалительные заболевания центральной нервной системы: энцефалит, менингит);
- длительный прием медикаментов (глюкокортикостероиды, пероральные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства) [26,37].

**Факторы риска:**

- возраст;
- пол;
- наследственность;
- избыточный вес тела;
- алиментарные факторы (чрезмерное употребление поваренной соли, злоупотребление кофе и алкоголем, низкое содержание таких микроэлементов, как  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ );

- курение;
- психоэмоциональные факторы;
- гиподинамия [20,26].

В основе патогенеза лежат причины основного заболевания – повышение АД [40].

***Клинические проявления:***

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердечная боль;
- нарушение ритма сердца;
- хроническая сердечная недостаточность [36,37].

2. Нарушение мозгового кровообращения:

- острое (транзиторная ишемическая атака, инсульт);
- хроническое (нарушение памяти, внимания, головные боли, головокружение, снижение интеллекта) [48].

3. Глазное дно:

- сужение артерий сетчатки (сопровождается мерцанием «мушек» перед глазами);
- кровоизлияния в сетчатку [48].

4. Со стороны мочевыделительной системы:

- микроальбуминурия;
- протеинурия;
- повышение концентрации креатинина [49].

Также одним из проявлений артериальной гипертензии является *гипертонический криз* – это одно из тяжелых осложнений гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии, характеризуется выраженным внезапным повышением артериального давления, сопровождающимся резким обострением симптоматики заболевания [36,52].

***Этиология:***

1. Внешние факторы:

- психоэмоциональные стрессы;

- метеорологические воздействия;
- чрезмерное употребление соли и воды;
- злоупотребление алкоголем;
- прием гормональных контрацептивов;
- внезапная отмена гипотензивных средств [37].

## 2. Внутренние факторы:

- обострение ИБС;
- ишемия мозга;
- нарушение уродинамики при аденоме предстательной железы;
- нарушение почечной гемодинамики;
- психогенная гипервентиляция [37,38].

### ***Патогенез:***

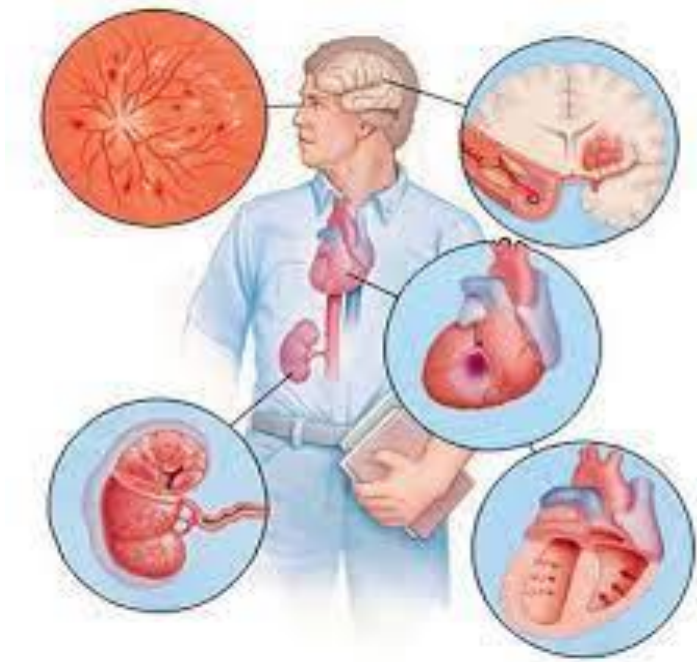
Можно выделить три клинических формы гипертонического криза, имеющих разную клиническую картину. Нейровегетативная форма (в основе патогенеза основную роль играет симпатикотония и гиперкатехоламинемия. Происходит увеличение ударного и минутного объема сердца, которое не приводит к нормальному расширению сосудов, так как активация  $\alpha_1$ -адренорцепторов сосудов приводит к сужению периферических вен и венул. к сердцу). Больные жалуются на сильную головную боль в затылочной области, головокружением, пульсацией в висках, а также наблюдаются темные круги перед глазами) [26].

Водно-солевая (отечная) форма (в основе патогенеза лежит механизм задержки ионов  $\text{Na}^+$  и воды в организме. У больных наблюдается сонливость, скованный вид. Лицо бледное, веки отечные. Можно наблюдать или равномерное повышение САД и ДАД или может повышаться только ДАД). [52]

Судорожная форма (это проявление острой энцефалопатии с отеком мозга, которая развивается из-за отсутствия физиологической реакции сужения мозговых сосудов сопротивления в ответ на резкое повышение АД.

Больные падают в обморок, у них возникают тонические и клонические судороги) [48].

## 1.2 Методы лечение артериальной гипертензии



Потребление натрия незаменимо для нормального функционирования организма, но может быть вредным, если оно превышает потребности в пище. Соль играет центральную роль в развитии и поддержании гипертензии [10].

Лечение артериального давления начинается с использованием немедикаментозной терапии, прежде всего модификация образа жизни:

- снижение массы тела при наличии ожирения;
- лечение сахарного диабета;
- повышение физической активности;
- регулярные занятия физическими упражнениями;
- ограниченное употребление поваренной соли до 5 г в сутки;
- достаточное употребление пищи, содержащей калий, магний, кальций;

– уменьшение или отказ от алкоголя, отказ от курения [18].

Немедикаментозные подходы к лечению, такие как физическая нагрузка, имеют важное значение в терапии артериальной гипертензии [18,31].

Также было установлено, что занятие йогой влияет на уровень АД. Исследования показали, что йога безопасна и эффективна для пациентов, принимающих антигипертензивные ЛС, поэтому она может быть рекомендована в качестве дополнительного вида лечения [18,28].

При неэффективности методов немедикаментозной терапии лечение АГ начинают медикаментозной терапией. Медикаментозная терапия включает лечение антигипертензивными препаратами, которые в свою очередь подразделяются на антигипертензивные препараты первой и второй линии [18,28,32].

К антигипертензивным препаратам первой линии относятся:

- ингибиторы АПФ (Эналаприл, Каптоприл);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II (Вальсакор, Тросан);
- антагонисты кальция (Семлопин, Леркамен);
- $\beta$ -блокаторы (Бисопролол, Метапролол);
- тиазидные диуретики (Гидрохлортиазид, Тиурекс).

К антигипертензивным препаратам второй линии относятся:

- центральные  $\alpha_2$ -агонисты (Метилдопа, Гуанфацин);
- антагонисты имидазолиновых рецепторов (Моксонидин, Рильменидин);
- симпатолитики (Резерпин);
- $\alpha_1$ -адреноблокаторы (Празозин, Доксазозин) [14,22,23].

Среди перечисленных препаратов ингибиторы АПФ являются препаратами первичной терапии гипертензии [14,22,23].

Также установлено, что эффективными средствами для лечения АГ являются комбинации и АПФ/антагонисты кальция – рамиприл/амлодипин,



данная комбинация также является терапией первого выбора для лечения гипертонии [14,22,23].

Ученые выяснили, что головная боль тесно связана с АГ. Головная боль может являться симптомом повышенного артериального давления. Артериальная гипертензия является одним из важных факторов хронической трансформации эпизодической мигрени, а также способна повышать цереброваскулярный и сердечно-сосудистый риск у больных мигренью. Мигрень и артериальная гипертензия могут иметь общие механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция, дефицит вегетативной сердечно-сосудистой регуляции и поражение ренин-ангиотензиновой системы. Профилактические эффекты мигрени были описаны несколькими антигипертензивными средствами, традиционно  $\beta$ -блокаторами, а недавно и АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [22,23,28].

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1**

1. Охарактеризовано понятие артериальной гипертензии как одной из разновидностей заболевания сердечно-сосудистой системы. Представлена классификация, этиология и патогенез АГ, а также установлены клинические формы осложнения артериальной гипертензии.
2. Приведены основные методы лечения артериальной гипертензии.

## РАЗДЕЛ 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Объекты исследования

##### *Характеристика активного фармацевтического ингредиента*

##### Эналаприла малеат

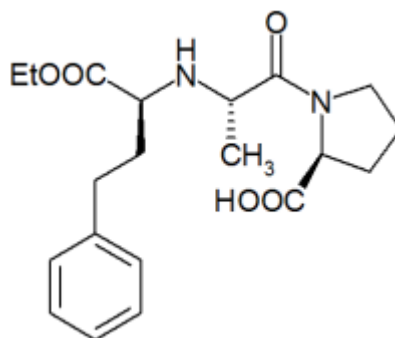


Рисунок 2.1. Структурная формула эналаприла малеата

Химическое название эналаприла малеата: (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(этоксикарбонил)-3фенилпропил]амино]пропаноил] пирролидин-2-карбоновой кислоты (Z)-бутендиоата [12,13].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически не растворим в метиленхлориде. Содержание эналаприла малеата не менее 98,5% и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество. Потеря в массе при высушивании не более 1.0%, 1.000 г субстанции сушат при температуре 1050 С в течение 3 часов [12,13].

Эналаприл малеат, один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, эффективен при лечении гипертонии [14,39].

## *Фармакологические свойства*

### Фармакодинамика

Эналаприл по химической структуре является производным двух амин окислот – L-аланина и L-пролина. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется и трансформируется (путем гидролиза) в активный метаболит - эналаприлат, который обладает свойствами высокоспецифического ингибитора АПФ. Эналаприлат тормозит превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. Результатом его действия является системная периферическая вазодилатация и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, системного АД, после нагрузки на сердце, давления в малом круге кровообращения. Уменьшение концентрации ангиотензина II приводит к повышению активности ренина за счет отрицательной обратной связи и уменьшению секреции альдостерона. При длительном применении препарат препятствует развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и гладкомышечных элементов сосудистой стенки, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка [14].

### Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается 50 – 70% эналаприла, пища не влияет на процесс абсорбции. Связывание с белками крови – 50–60%. Био трансформация происходит в печени путем гидролиза к активному метаболиту – эналаприлату. Максимальная концентрация эналаприла в плазме крови регистрируется через 1 ч, эналаприлата – через 3–4 ч после приема per os. Период полувыведения эналаприлата – 11 ч, возрастающий при наличии почечной недостаточности. Выводится почками до 60% принятой дозы (20% в виде эналаприла и 40% в виде эналаприлата). До 33% введенной дозы элиминируют через желудочно-кишечный тракт (в виде неизмененного вещества – 6%, метаболита – до 27%). Эналаприлат выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе. Продолжительность действия лекарственного средства – до 24 часов. Препарат проникает через

плаценту, в незначительных количествах экскретируется в грудное молоко [14].

#### Показания к применению

Важнейшими показаниями к применению эналаприла являются артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Эналаприл используется для лечения неотложной артериальной гипертензии. Также его назначают как для симптоматической, так и для бессимптомной застойной сердечной недостаточности для снижения смертности и заболеваемости [14].

#### Способ применения и дозы

Лечение гипертензии: Рекомендуемая начальная доза – 5 мг один раз в день. Корректировка дозы зависит от достигнутого снижения кровяного давления. Обычной поддерживающей является доза в диапазоне от 10 до 20 мг, в исключительных случаях – 40 мг/сут, которые назначают в виде разовой дозы или распределенной на два приема. Начальной дозой для пациентов, которые не могут прекратить прием диуретиков перед началом лечения Эналаприлом, является 2,5 мг в виде разовой дозы [14].

#### Побочное действие

Возможны сухой кашель, головная боль. Реже наблюдаются артериальная гипотензия (особенно после приема первой дозы), ортостатические реакции, сопровождающиеся головокружением, слабостью, нарушением зрения, коллапсом, учащенное сердцебиение, нарушение сердечного ритма, боль в груди, стенокардия, чувство усталости, слабость, нарушение сна, нервозность депрессии, парестезии, судороги, шум в ушах, спутанность сознания; дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений), тошнота, рвота, диарея, анорексия, панкреатит, стоматит; глоссит, ощущение сухости во рту; одышка, ринорея, фарингит, дистония, инфильтраты в легких, бронхоспазм; аллергические реакции, в том числе кожная сыпь, ангионевротический отек с эозинофилией, температурными реакциями, болями в суставах; синдром Стивенса-Джонсона; эпидермальный некролиз. Кожные реакции могут сопровождаться лихорадкой, миалгией, миозитом, артралгией,

артритом, васкулитом, серозитом, эозинофилией, лейкоцитозом и/или повышенными титрами антинуклеарных антител. Со стороны лабораторных показателей анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз (частота гематологических нарушений чаще наблюдалась у больных с почечной недостаточностью, аутоиммунными заболеваниями; возможны повышение концентрации калия, креатинина и мочевины в сыворотке крови). Есть сведения об ухудшении функции почек и появлении протеинурии на фоне терапии ингибиторами АПФ. Зарегистрированы единичные случаи гепатотоксичности эналаприла, чаще всего имел место холестаз, однако наблюдалось повышение активности печеночных трансаминаз и содержания билирубина за счет нарушения функции печени с поражением и некрозом гепатоцитов. Возможны импотенция, гиперемия кожи, фотосенсибилизация, нечеткость зрения, алопеция, онихолиз, синдром Рейно [14].

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к эналаприлу и составляющим препарата. Ангио-невротический отек в анамнезе, в том числе после применения ингибиторов АПФ, идиопатический и наследственный отек Квинке. Стеноз почечной артерии (двухсторонний/стеноз артерии единственной почки). Клиническое состояние после трансплантации почки. Стеноз артериального или митрального клапана с выраженными нарушениями гемодинамики, гипертрофическая кардиомиопатия, первичный гиперальдостеронизм, заболевания печени, печеночная недостаточность. Проведение десенсибилизации к яду насекомых. Дети до 12 лет. Беременность, период лактации [14].

Эналаприл – это пролекарства, гидролизующиеся карбоксилэстеразами к активному иАПФ. Показано, что эналаприл как малеатную соль хорошо растворим, но только 60-70% перорально введенной дозы всасывается из желудочно-кишечного тракта в энтероциты. Ученые считают, что эналаприл не имеет узкого терапевтического индекса [14].

### Характеристика вспомогательных веществ

При разработке использовали вспомогательные вещества, которые приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Название	Общая характеристика
1	2
<i>Суноцир АМ</i>	Полусинтетические глицериды насыщенных С8-С18 жирных кислот Хрупкая воскообразная масса белого или почти белого цвета. Растворима в хлороформе, метиленхлориде, плохо растворима в 96% спирте, не растворима в воде. Тпл. 35,0-36,5°С; кислотное число не более 0,2; гидроксильное число не более 10,0; йодное число не более 2,0; перекисное число не более 3,0; число омыления от 228 до 252 [16,17].
<i>Витенсол Н-15</i>	В химическом отношении это смесь триглицеридов насыщенных жирных кислот с 1 % моно- и диглицеридов тех же кислот. Белая, твердая, хрупкая, легкоплавкая при температуре тела масса без вкуса и запаха. Температура плавления 33,5-35,5°С. Температура затвердевания – 32,5-34,5 °С. Йодное число не больше 3,0; кислотное число не больше 0,2; перекисное число не больше 15; число омыления 230-240 [16,17].
<i>Твердый жир марки А</i>	Смесь моно-, ди-, триглицеридов жирных кислот, которые могут быть получены этерификацией жирных кислот естественного происхождения глицерином или переэтерификацией естественных жиров. Хрупкая воскообразная масса белого или

	<p>почти белого цвета. При нагревании к температуре 50 °С плавится с образованием бесцветной или слабо-желтоватой жидкости. Практически не растворяется в воде, легко растворяется в эфире, мало растворяется в этаноле Р. Температура плавления не выше 37 °С. Кислотное число не больше 0,5; гидроксильное число не больше 50; йодное число не больше 3,0; перекисное число не больше 3,0 [16,17].</p>
<p><b><i>Эстаринум В02</i></b> <b><i>(massa estarinum)</i></b></p>	<p>Хрупкая масса практически без запаха, белого цвета, после плавления образует бесцветную или желтоватую жидкость, не образует полиморфные модификации, хорошо эмульгирует водные растворы, быстро затвердевает. В химическом отношении основание представляет собой смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот. Плотность – 0,955–0,975 г/см<sup>3</sup> (при 20 °С); гидроксильное число – 20 – 40; йодное число – ≤3; число омыления – 225 – 255; перекисное число – ≤3%; Тпл – 33 – 38 °С; Ттверд – 30,5 – 35 °С; влажность ≤0,2% [16,17].</p>
<p><b><i>Твин - 80</i></b></p>	<p>Маслянистая жидкость лимонного цвета. Твин-80 обладает свойствами эмульгатора, солубилизатора. Это сложный моноэфир ангидрогексавитов жирных кислот, представляющий собой вязкую жидкость, растворимую в воде, нейногенное поверхностно-активное вещество. Растворимая в воде, масле, спирте, плотность – 1,06-1,09, вязкость (25°С) 300-500, рН 6-8[16,17].</p>



<p><b>Емульгатор ОС-20</b></p>	<p>Восковидные чешуи белого или желтоватого цвета со специфическим запахом, 10% водный бесцветный раствор, прозрачный, без механических включений, может иметь опалесценцию, рН 10% раствора 8,0-10,5, гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) -13,4, относится к нейоногенным ПАВ. Представляет собой смесь полиэтиленгликолевых эфиров высших жирных спиртов, плохо растворим в холодной воде, растворяется при температуре 80-90 °С. Используется в количестве 0,5–7% [16,17].</p>
<p><i>Моностеарат глицерина</i></p>	<p>Смесь моно-35-40% и 40% диэфиров стеариновой кислоты. Однородная масса белого или кремового цвета со слабым специфическим запахом. Температура плавления – 51-56°С, кислотное число не более 4, эфирное число 150 – 165. Используется для образования высокостабильных эмульсий типа масло/вода в количестве 0,5-7% [16,17].</p>
<p><i>Емульгатор № 1</i></p>	<p>Смесь жирных высокомолекулярных (C<sub>16</sub>-C<sub>21</sub>) спиртов и натриевых солей сульфатных эфиров этих же спиртов. Твердая желтоватая масса со специфическим запахом, легко растворима в жирах. Температура плавления 50-58 °С [16,17].</p>

## 2.2 Методы исследования

**Описание** суппозиториев определяют визуально согласно с ГФУ, доп. 1, с 245 [13].

**Однородность** определяют согласно требованиям ГФУ, изд. 1, прил. 1, с. 511 по показателю «Однородность»: на продольном срезе образцов суппозиториев отсутствует неоднородность. В некоторых случаях может наблюдаться воздушный стержень или воронкообразное углубление [12,13].

**Средняя масса суппозитория.** Определяется взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе суппозиториев не должно превышать  $\pm 5\%$  от средней массы. Только два суппозитория могут иметь отклонение  $\pm 7,5\%$  от средней массы [12,13].

**Температура плавления.** Норма от 31–37°C. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФУ. Температура не должна превышать 37°C [12,13].

**Время полной деформации.** Должно быть не более 15 минут. Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5 г и диаметром 2 мм. Трубку с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры 37°C. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре  $(37 \pm 1)$  °C. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 минут, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозитории устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория [12,13].

**Определение pH водной вытяжки.** Значение pH водной вытяжки суппозиториев определяли потенциометрически на pH – метре в соответствии с требованиями ГФУ [12,13].

### **Определение осмотической активности**

Осмотические свойства суппозитория определяли методом диализа через полупроницаемую мембрану. Диализатор состоит из диализационной камеры и внутреннего цилиндра, дном которого является полупроницаемая мембрана – целлофановая пленка. (Черкасский завод химического волокна, целлофан марки В-8079, толщина набухшей пленки  $45 \pm 0,4$  мкм, степень набухания  $125 \pm 2,2$ , степень пористости 6,25 г/мл). Необходимое количество суппозитория или суппозиторной основы помещали в выпарную чашку и расплавляли на водяной бане при температуре  $45$  °С. В предварительно взвешенный внутренний цилиндр отвешивали 10 г расплава, равномерным слоем распределяли по полупроницаемой поверхности мембраны площадью  $2000$  мм<sup>2</sup> и охлаждали до температуры  $37 \pm 2$  °С [12,13].

В диализационную камеру (рис. 2.2) помещали 70 мл изотонического раствора хлорида натрия и внутренний цилиндр с исследуемым образцом, наносили отметку уровня жидкости и устанавливали камеру в термостат. Через равные промежутки времени (1 час) внутренний цилиндр извлекали из диализационной камеры, осторожно, с помощью фильтровальной бумаги просушивали наружную поверхность и определяли массу цилиндра. Исследование проводилось в течение 8 часов. После каждого взвешивания объем изотонического раствора в диализационной камере доводили до отметки. По разнице между полученным и предварительным результатом определяли количество поглощенной жидкости. С целью создания условий сходных с течением патологического процесса прямой кишки, исследование проводили при температуре  $37 - 38$  °С (температура прямой кишки человека). Температуру поддерживали термостатом ТС-80М-2. Взвешивание проводили на весах Т-500 М с точностью до 0,01 г [12,13].

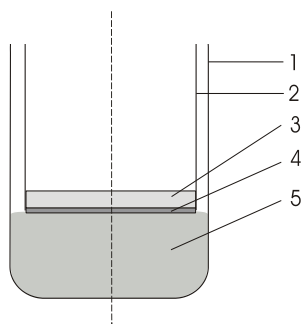


Рисунок 2.2. Схема диализатора: 1 – диализационная камера; 2 – внутренний цилиндр; 3 – навеска образца; 4 – полупроницаемая мембрана; 5 – раствор натрия хлорида.

### **Исследование кинетики высвобождения действующих веществ через полупроницаемую мембрану**

Высвобождение действующих веществ из модельных образцов суппозиторий определяли по степени их диффузии через полупроницаемую мембрану в буферный раствор с рН 6,8 (ГФУ 4.1.3) (рН прямой кишки) аналогично методике определения осмотической активности. Пробы диализата объемом 10 мл отбирали пипеткой через равные промежутки времени (1 час), добавляя в камеру такой же объем буферного раствора. Концентрацию действующих веществ в пробах диализата определяли по соответствующим аналитическим методикам [12,13].

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическую обработку результатов фармако-технологических, биофармацевтических и микробиологических исследований проводили по методике, приведенной в разделе "Статистический анализ результатов эксперимента" (Доп. 1 к ГФУ п. 5.3) [12,13].

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2**

1. Дана характеристика действующему веществу и современным вспомогательным веществам, которые используются для производства суппозитория методом выливания.

2. Приведены и охарактеризованы методы и условия проведения физико-химических и фармако-технологических исследований, используемых при разработке суппозитория.

3. Охарактеризованы методы контроля качества суппозитория.

**РОЗДЕЛ 3**  
**ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**  
**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ С**  
**ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ**

**3.1. Анализ рынка препаратов, которые используются для лечения артериальной гипертензии**

Анализ современного ассортимента антигипертензивных ЛС, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, проводился с использованием АТС-классификационной системы. Согласно АТС-классификацией проанализированы следующие группы: С02 – гипотензивные средства, С03 – мочегонные средства, С07 – блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, С08 – антагонисты кальция, С09 – средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему [14,22,23].

Проведенный анализ показал, что фармацевтический рынок очень динамичен. На рынке постоянно появляются новые препараты, требующие всестороннего аналитического изучения [14,22,23].

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств Украины на ноябрь 2022 года, группу антигипертензивных препаратов составляют 665 лекарственных средств [14].

Первым этапом работы был общий анализ структуры производителей ЛС, представленных на фармацевтическом рынке Украины, который проводился по следующим группам:

- гипотензивные лекарственные средства;
- мочегонные средства;
- блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов;
- блокаторы кальциевых каналов;
- средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему [14,22].

Проведенный анализ рынка показал, что 61,32% составляют препараты зарубежного производства и только 38,68% лекарственных средств отечественного производства (рисунок 3.1).

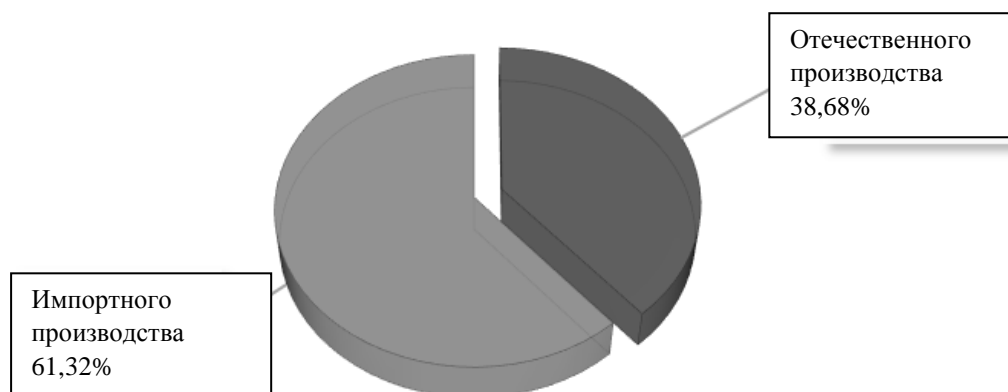


Рисунок 3.1. Общий анализ структуры производителей лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины

Было установлено, что изучаемые лекарственные препараты значительно отличаются по лекарственной форме. На отечественном фармацевтическом большую часть составляют твердые ЛФ (таблетки, таблетки покрытые пленочной оболочкой, таблетки покрытые оболочкой, ородисперсные таблетки); растворы для инъекций; капсулы; капли оральные (рисунок 3.2) [14,23].

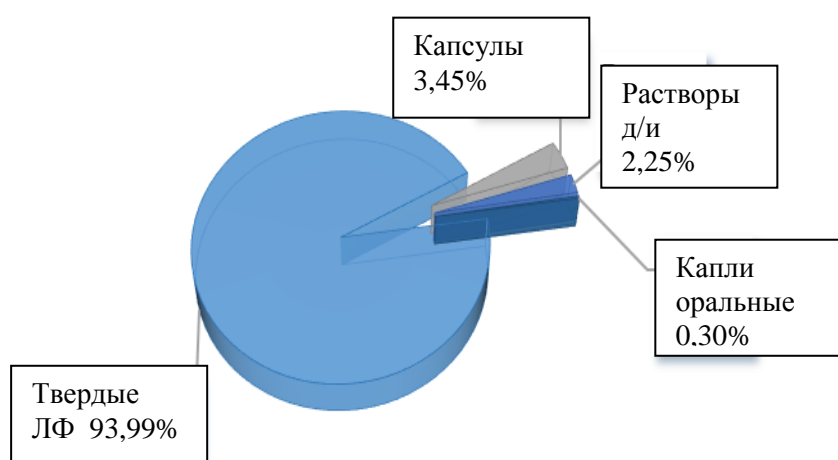


Рисунок 3.2. Структура рынка лекарственных средств, которые используются для лечения АГ в зависимости от лекарственных форм

Во время проведения анализа больше всего нас заинтересовала подгруппа иАПФ, которая согласно АТС-классификации относятся к группе средств, действующих на ренин-ангиотензиновую систему. Монопрепараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента С09А насчитывают 110 лекарственных препаратов на основе 8 действующих веществ: рамиприла (26,36%), эналаприла малеата (23,64%), лизиноприла (21,82%), периндоприла 16,36%), каптоприла (5,45%), квинаприла (3,64%), зофеноприла (1,82%), эналаприлата (0,91%) (рисунок 3.3) [14,22,23].

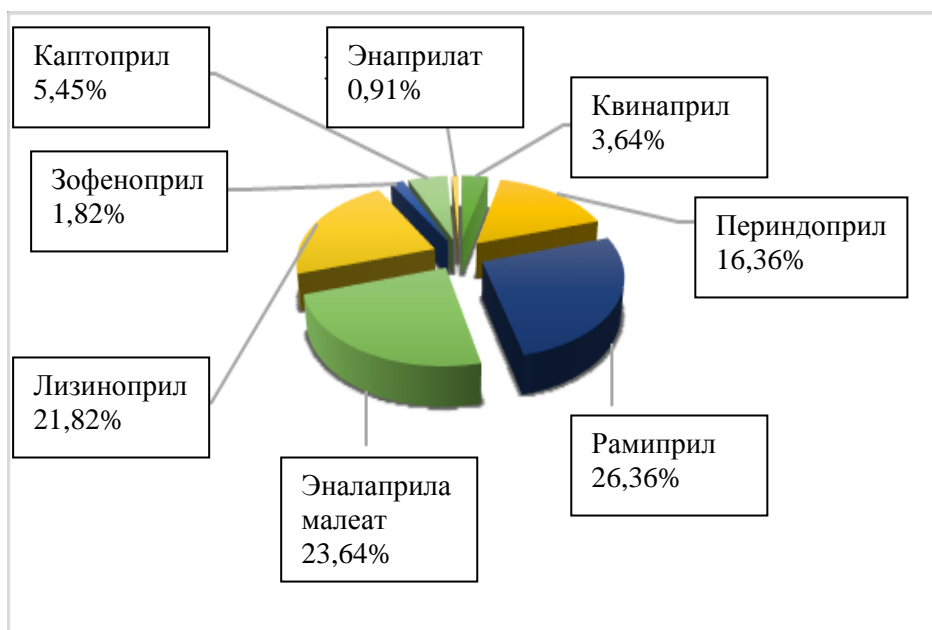


Рисунок 3.3. Структура ассортимента иАПФ за действующими веществами, которые представлены на фармацевтическом рынке Украины

Установлено, что ингибиторы АПФ за последние 20 лет стали незаменимыми в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Главным качеством, которое делает ингибиторы АПФ уникальными препаратами – их способность снижать смертность и продлевать жизнь пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14,22].

Дальнейший анализ показал, что среди группы ингибиторы АПФ популярным препаратом на фармацевтическом рынке Украины является



эналаприл отечественного производства на основе действующего вещества эналаприла малеат за счет своей низкой цены [22,23].

Также в Украине с апреля 2017 года стартовала программа «Доступное лекарство», в которой каждый украинец имеет возможность получить лекарства бесплатно или с незначительной доплатой. Один из таких препаратов, который входит в данную программу, является препарат эналаприл, который пользуется спросом, так как достаточно эффективен и имеет низкую цену за упаковку [22,23].

Нами было установлено, что на рынке нет суппозитория в состав которых входит субстанция эналаприла малеат. Поэтому, целью нашей работы является разработка состава и технологии ректальных суппозитория с эналаприла малеатом [14,22].

### **3.2. Экспериментальное обоснование состава суппозитория**

Важным вопросом разработки новых современных лекарственных препаратов в форме суппозитория является выбор оптимальной основы, позволяющей в условиях современного промышленного производства получить препарат высокого уровня качества [3,4,29]. Суппозиторная основа играет значительную роль в создании нового лекарственного средства, поскольку она обеспечивает такую технологию производства, которая максимально соответствует физико-химическим свойствам АФИ и обеспечивает их высвобождение в место растворения и затем всасывания [3,4,25].

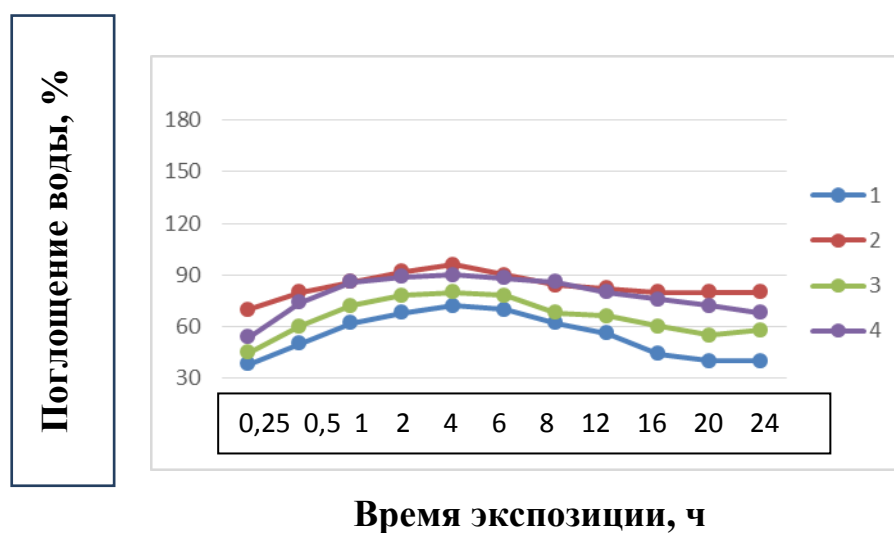
Учитывая, что одним из первоочередных медико-биологических требований к лекарственному средству в форме суппозитория является отсутствие местно раздражающего действия, была изучена осмотическая активность ряда липофильных суппозиторных основ. Все основы, которые мы использовали в эксперименте, отвечали требованиям нормативно-технической документации [30]. Данные приведены в таблице 3.1

Таблица 3.1

**Состав модельных суппозиторных основ**

№ образца	Тип суппозиторных основ	Вспомогательные вещества, и их содержание в основе, %	
1	Липофильные основы	Твердый жир марки А	100
2		Витепсол Н-15	100
3		Супоцир АМ	100
4		Эстаринум В02	100

Результаты изучения осмотической активности суппозиторных основ представлено на рисунке 3.1.



1-Твердый жир марки А; 2- Витепсол Н-15; 3- Супоцир АМ; 4- Эстаринум В02;

Рисунок 3.4. Осмотическая активность липофильных суппозиторных основ

Как видно из рисунка 3.4, осмотическая активность гидрофобных основ является умеренной и через 24 часа эксперимента составила: 1 основа 40 %, 2 основа - 80 %, 3 основа 58 %, 4 основа 68 % [6].

В связи с тем, что для изготовления суппозитория были

использованы липофильные основы, а аэналаприла малеат вводили в форме водного раствора во избежание расслоения полученной массы необходимо было применить эмульгатор. Поэтому в исследовании использовались следующие эмульгаторы: твин-80, эмульгатор №1, эмульгатор ОС-20 и моностеарат глицерина [7].

Анализируя литературу, было установлено, что эмульгатор №1, ОС-20 и моностеарат глицерина рекомендуется использовать в количестве от примерно 3 до 7% от эмульгированной массы. Было решено прибавлять среднее количество каждого эмульгатора – 5% на 1 мл раствора аэналаприла малеата. Согласно данным литературы на 10 г растительного масла необходимо 2 г твин-80, или 1-5% от общей массы, однако концентрация твина-80 может быть увеличена до 50%. Во время приготовления эмульсии использовали английский способ приготовления (эмульгатор + водный раствор + суппозиторная основа), так как если использовать континентальный метод (эмульгатор + суппозиторная основа + водный раствор) происходит быстрое загустение основы [6,7,19]. Испытания на эмульгирование раствора аэналаприла малеата приведены на рисунках 3.5. - 3.8.



Рисунок 3.5. Эмульгатор №1 с ЭМ    Рисунок 3.6. Эмульгатор ОС-20 с ЭМ



Рисунок 3.7. Моностеарат глицерина с ЭМ



Рисунок 3.8. Твин-80 с ЭМ

Р



Рисунок 3.9. Твин-80 с ЭМ и основой

Таким образом можно сделать вывод, что оптимальным эмульгатором является твин-80 в количестве 0,5г, который и был применен в дальнейшей работе [11].

Следующим этапом наших исследований было изготовление суппозиторий на избранных основах.

Суппозитории готовили методом выливания. Оценку качества полученных суппозиторий проводили по органолептическим свойствам, температуре плавления и твердения. Данные приведены в таблице 3.2

Таблица 3.2

**Органолептические и фармако-технологические свойства суппозиторий**

Основа суппозиторная	Внешний вид	Температура твердения, °С	Температура плавления, °С
Твердый жир типа А	Суппозитории имеют трещины и сколы	25,63±1,42	33,50±1,08

Витепсол Н-15	Гладкие, без трещин и сколов суппозитории, присутствует небольшой воздушный стержень	25,82±3,15	34,24±2,34
Супоцир МА	Суппозитории имеют трещины и сколы	26,41±2,11	34,12±3,01
Эстаринум В02	Суппозитории имеют трещины и сколы	27,97±1,01	35,26±4,22

По результатам, приведенным в таблице 3.2, суппозитории на суппозиторной основе Эстаринуми В02, Супоцира МА и Твердого жира типа А имели трещины и сколы. Полученные суппозитории на основе Витепсола Н-15 были гладкими и не имели трещин и сколов. Поэтому, в составе суппозитория с эналаприла малеатом была выбрана основа Витепсол Н -15 [19].

Таким образом, на основании проведенных исследований предлагается состав ректальных суппозитория с эналаприла малеатом:

Эналаприла малеат                    0,01 г

Твин - 80                                    0,5 г

Витепсол Н -15 до получения суппозитория массой 2,77 г.

### **3.3. Технология получения суппозиториев с эналаприла малеатом**

Одним из акцентов разработки нового лекарственного средства есть разработка технологии его изготовления. Разработка технологии изготовления суппозиториев должна включать вопросы температурного режима производства, последовательности введения действующих и вспомогательных веществ. Процесс получения суппозиториев состоит из совокупности последовательно осуществляемых стадий. В первую очередь производится санитарная подготовка производства. Технологический процесс производства суппозиториев с топираматом состоит из следующих стадий:

1. Подготовка сырья.
2. Приготовление суппозиторной основы.
3. Приготовление концентрата.
4. Приготовление суппозиторной массы.
5. Разлив суппозиториев в контурную упаковку.
6. Упаковка в пачки.
7. Упаковка пачек в групповую тару [9,21].

#### **Стадия 1 Подготовка сырья**

На весах в сборниках взвешивают: Витепсол Н -35, эналаприла малеат и твин-80. Емкости со свешенным сырьем закрытые крышками, оформляют этикетками с указанием наименования взвешенного сырья, его массы, фамилии аппаратчика, и передать на стадию 3 (эналаприла малеат и твин -80) и на стадию 2 (Витепсол Н -15).

#### **Стадия 2 Приготовление основы**

В реактор загружают Витепсол Н -35. Нагреть массу. Включить рамную мешалку в реакторе. Перемешивать при включенной рамной мешалке до полного расплавления.

### **Стадия 3 Приготовление концентрата эналаприла малеата**

В реактор загружают из емкости эналаприла малеат, из мерника подают воду, включают мешалку в реакторе и производят перемешивание до полного растворения эналаприла малеата. Затем добавляют рассчитанное количество твин-80 и эмульгируют раствор. Из реактора с помощью вакуума передать концентрат в реактор для получения суппозиторной массы.

### **Стадия 4 Приготовление суппозиторной массы**

В реакторе с приготовленной суппозиторной основой подают концентрат эналаприла малеата, перемешивают, включая рамную мешалку. Включить турбинную мешалку и провести гомогенизацию. Выключить турбинную и рамную мешалки. Отобрать пробу для контроля. Из реактора с помощью вакуума передать суппозиторную массу в сборник.

### **Стадия 5 Разлив суппозиторий в контурную упаковку**

Подавать суппозиторную массу с помощью сжатого воздуха в бункер автоматической линии из сборника. Контролировать: температуру разлива; внешний вид и однородность; среднюю массу суппозиторий; маркировку. При получении удовлетворительных результатов продолжить формировать суппозитории

### **Стадия 6 Упаковка в пачки**

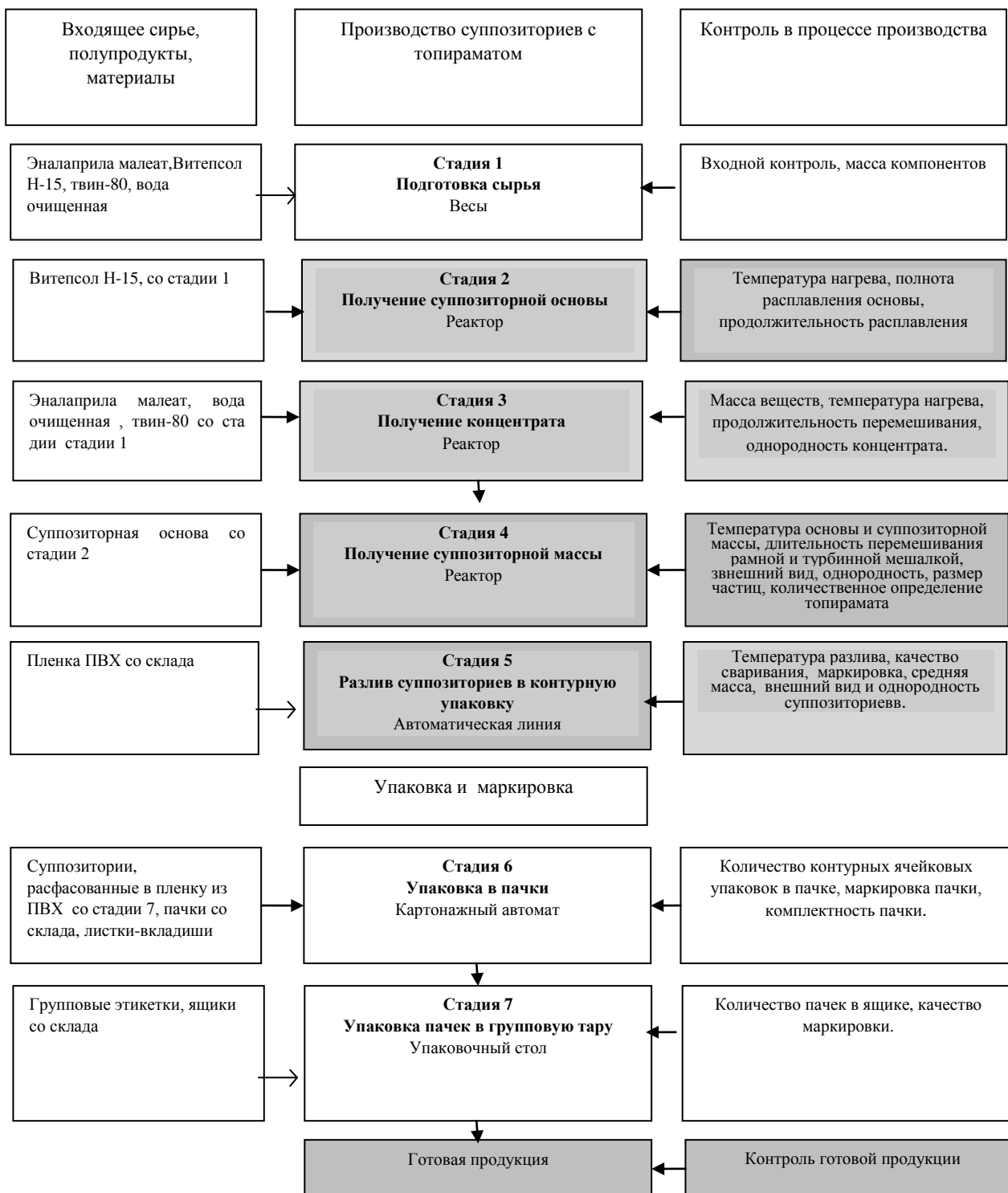
Сверить наименование на доставленных упаковочных материалах: пачках, листах вкладышах с наименованием производства продукции. Включить картонный автомат. На первых пачках и в процессе упаковки сверять верность и качество нанесения маркировочных данных, комплектность. Провести упаковку контурных упаковок в пачки.

### **Стадия 7 Упаковка пачек в групповую тару**

Сверить наименование на доставленных групповых этикетках с наименованием производства продукции. Упаковать картонные пачки вручную на упаковочном столе в ящики. Оклеить бандероли лентой из бумаги для упаковки или лентой Скотч, концы скрепить групповой этикеткой. Готовый продукт разместить на поддоны или стеллажи в зоне

карантинного хранения, оформить этикетками с указанием даты, наименования продукции, серии, "Карантин". Технологическая схема производства приведена на рисунке 3.10.

Технологическая схема производства суппозитория с эналаприла малеатом





### ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. На основе анализа фармацевтического рынка Украины определены лидирующие позиции лекарственных средств, используемых для лечения артериальной гипертензии среди населения Украины.

2. Установлено, что на рынке Украины суппозиториях для лечения артериальной гипертензии с эналаприла малеатом нет.

3. Проведены исследования по разработке оптимального состава и технологии изготовления ректальных суппозиториях для лечения артериальной гипертензии.

4. В качестве оптимальной суппозиторной основы выбрана липофильная основа – Витепсол Н-15.

5. На основании проведенных исследований разработан оптимальный состав суппозиториях с эналаприла малеатом.

## ВЫВОДЫ

1. При изучении научной литературы установлено, что проблема эффективного лечения артериальной гипертензии является одной из наиболее актуальных задач медицины и фармации.

2. Установлено, что важнейшую роль в образовании артериальной гипертензии играют почки, производящие ренин.

3. Было установлено, что медикаментозная терапия преобладает над немедикаментозной

4. Анализ рынка показал, что большую часть лекарственных препаратов составляют средства зарубежного производства (61,32 %) и 38,68 % отечественного производства.

5. Проведены исследования по выбору оптимального эмульгатора для водного раствора эналаприла малеата. Доказано, что из всех исследованных эмульгаторов, только твина -80 является оптимальным эмульгатором в составе ректальных суппозиториях для лечения АГ.

6. В качестве оптимальной суппозиторной основы выбрана липофильная основа – Витепсол Н-15.

7. Разработан и предложен оптимальный состав и технология производства ректальных суппозиториях с эналаприла малеатом.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Артеріальна гіпертензія. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/arterialna-gipertenziya> (дата зведення: 17.01.2022).
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрій, Л.М. Єна та ін. *Артериальная гипертензия*. 2012. № 1(21). С.96-119.
3. Астраханова М. М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2010. № 6.С. 9–12.
4. Биофармацевтическое исследование суппозиторий парацетамола отечественных производителей. Т. В. Орлова и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2 (15). С. 70-75.
5. Всесвітній день боротьби з артеріальною гіпертензією. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/news/vsesvitniy-den-borotbi-z-arterialnoyu-gipertenzieyu> (дата зведення: 10.01.2023).
6. Вспомогательные вещества, применяемые в технологии суппозиторий / Н. С. Михеева и др. *Вопр. биологич., мед. и фармац. химии*. 2013. № 5. С. 16–19.
7. Выбор эмульгатора и характеристика эмульгирующих свойств ПАВ. URL: <http://www.xumuk.ru/colloidchem/191.html>. (дата обращения: 21.01.2023)
8. Гриценко В. І., Рубан О. А., Губарь С. М. Дослідження стабільності супозиторіїв «Фітопрост» у процесі зберігання. *Pharmaceutical review*. 2017. № 1. С. 17-20.
9. Демина Н. Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2 (15). С. 60-70.
10. Демецька О. Лікування пацієнтів із серцево–судинними захворюваннями: пошук балансу між українськими реаліями та

міжнародними рекомендаціями. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2020. № 5 (72). С 10-20.

11. Денисенко Ю. О. Выбор поверхностно-активных веществ в составе суппозитория с экстрактом эхинацеи. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. тр. 2014. Вып. 73. С. 116-118.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.

13. Державна Фармакопея України. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2–3.

14. Державний реєстр лікарських засобів України. *Пошук лікарських засобів*. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата зведення: 10.02.2022).

15. Дзюба А. С., Трофимова Е. О. Современное состояние и перспективы развития рынка суппозитория. *Фармация*. 2014. № 3. С. 27–30.

16. Допоміжні речовини у виробництві ліків :навч. Посіб. Для студентів вищ. Фармац. Навч. Закл. / авт.: О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. Харків. *Золоті сторінки*. 2016. 720 с.

17. Допоміжні речовини у виробництві ліків–2 / І.М. Перцев, О.А. Рубан. *Щотижневика АПТЕКА*. 2015. № 2. С. 973.

18. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. *Научно-практический центр кардиология*. URL: <http://www.cardio.by/files/299/nrag.pdf> (дата зведення: 15.02.2023).

19. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с празиквантелом. Д. М.

Романина, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 23–27.

20. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. Харків. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. 912 с.

21. Коротков В. А. Разработка состава и технологии суппозиторий с экстрактом маклюры. *Медицинский журнал Астаны*. 2014. № 1 (79). С. 192–196.

22. Компендиум 2021. *Лекарственные препараты*. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. м. Київ. МОРИОН, 2021. т.1. 1016с. т.2 1208 с.

23. Компендіум онлайн, препарати, що впливають на серцево-судинну систему. *Компендіум – лікарські препарати* URL: <https://compedium.com.ua/uk/atc/c/> (дата зведення 11.02.2023).

24. Кухтенко Г. П. Вплив олійної фази та складу емульгаторів на реологічні властивості в'язко–пластичних емульсій першого. Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова, О. А. Лисокобилка . *Фармац. журн.* 2012. № 5. С. 48–53.

25. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1. С. 35–38.

26. Патологічна фізіологія. Лекції: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. Н. М. Кононенко. Харків : НФаУ, 2021. - 453 с

27. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>. (дата зведення 14.01.2023)

28. Современные аспекты выписывания и рационального применения лекарственных средств у больных гипертонической болезнью: метод. рек. / НФаУ, ИПКСФ, Каф. клин. Фармакологии. Харків: НФаУ. Ч. 1. А. В. Зайченко [и др.]. - 2015. С 44-50.

29. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуешов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. Ч.2. 638 с.
30. Толочко, К. В. Біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв для лікування простатитів. К. В. Толочко. Укр. біофармац. журн. 2012. № 1–2. С. 4–6.
31. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. Первинна медична допомога. Вторинна (спеціалізована) медична допомога (2012 рік). *Артериальная гипертензия*. 2012. № 1(21). С.67–95.
32. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019. № 16 (1). 6–31.
33. Bader M, Alenina N, Young D, Santos RAS, Touyz RM. The Meaning of Mas. *Hypertension*. 2018. № 72(5). P. 1072-1075.
34. Bekaert B, Van Snick B, Pandelaere K, Dhondt J, Di Pretoro G, De Beer T, Vervaeet C, Vanhoorne V. Continuous direct compression: Development of an empirical predictive model and challenges regarding PAT implementation. *Int J Pharm X*. 2021. № 4. P. 100-110.
35. Bibi R, Naqvi BS, Shoaib MH, Rahim N. Design and evaluation of a new formulation of enalapril maleate tablet. *Pak J Pharm Sci*. 2012. № 24(2). P. 205-211.
36. Cramer H, Sellin C, Schumann D, Dobos G. Yoga in Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. № 10. P. 50-75.
37. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013. № 61(3). P 556-560.
38. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. 4034 p.
39. Faruqi A, Jain A. Enalapril. *StatPearls Publishing*. 2022. № 3. P 5-15.
40. Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci*. 2017. № 38(Suppl 1). P. 67-72.

41. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Front Physiol.* 2012. № 3(128). P 14-25.
42. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol.* 2022. № 17. P 65-70.
43. H. Leonhard Ohrem, Eva Schornick, Adela Kalivoda & Roberto Ognibene. Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? *Pharmaceutical Development and Technology.* 2014. № 19(3). P. 257-262.
44. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018. № 115(33-34). P. 557-568.
45. Langheim E, Schwaab B. Non-Pharmacological Treatment Approaches. *Dtsch Arztebl Int.* 2021. № 118(1-2). P 10-15.
46. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017. № 125. P. 21-38.
47. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018. № 71(13). P. 1474-1482.
48. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system and cardiovascular autonomic control in aging. *Peptides.* 2022. № 50. P. 175-185.
49. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018. № 215(1) P. 21-33.
50. Rowe R. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th ed. *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.* 2012. 1033 p.
51. Taddei S. ACE-inhibitor/calcium antagonist combination: is this the first-choice therapy in arterial hypertension? *Minerva Med.* 2019. № 110(6). P. 546-554.

52. Wang GM, Li LJ, Tang WL, Wright JM. Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. № 10(10). P. 55-63.

53. Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. *Herz*. 2013. № 42(5). P. 515-526.

54. Zingad Ayoub, Kryklyva I.O. Revelence of creating suppositories with enalapril maleat. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 97-98.



## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ  
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS  
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

**Матеріали  
III міжнародної науково-практичної  
Інтернет-конференції**

**Materials  
of the III International Scientific and Practical  
Internet Conference**

**ХАРКІВ  
KHARKIV  
2023**

УДК 615.1: 615.3: 615.012.6: 57

Електронне видання мережне

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А. А., проф. Владимирова І. М.,  
проф. Хохленкова Н.В., доц. Каложная О.С., доц. Двінських Н.В.

Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали III  
С 89 міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (24 березня 2023 р., м. Харків).  
– Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2023. – 443 с. – Назва з тит. екрана.

Збірка містить матеріали науково-практичної конференції, тематика якої охоплює такі напрями: фармацевтична та медична біотехнологія, перспективні біологічно активні речовини, харчова біотехнологія, продукти здорового харчування, екологічна біотехнологія, природоохоронні технології, біотехнологія у рослинництві, тваринництві та ветеринарії, сучасні біотехнології для народного господарства, розробка, виробництво, забезпечення та контроль якості лікарських засобів, мікробіологічні дослідження на етапах розробки, виробництва та контролю якості харчових продуктів, ветеринарних та лікарських препаратів, організаційно-економічні аспекти діяльності біотехнологічних та фармацевтичних підприємств у сучасних умовах, маркетингові дослідження у біотехнології та фармації, теорія та практика підготовки здобувачів вищої освіти спеціальності «Біотехнології та біоінженерія».

Для широкого кола науковців, магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників біотехнологічних та фармацевтичних підприємств та фірм, викладачів вищих навчальних закладів наукових і практичних працівників фармації та медицини.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

УДК 615.1: 615.3: 615.012.6: 57

© НФаУ, 2023

body, improving intestinal peristalsis and peripheral circulation. Its most valuable property is the ability to clean organisms from harmful substances (radioactive elements, pesticides and ions of toxic metals).

Due to its functional properties, pectin is also widely used in the pharmaceutical industry. The health benefits of pectin are quite obvious, since its enveloping and binding properties have a beneficial effect on the mucous membranes of the gastrointestinal tract. In peptic ulcers, pectin acts as a mild anti-inflammatory and analgesic natural remedy. Pectin, due to their ability to form insoluble compounds with heavy metals and radionuclides, can be an important functional additive that has a radioprotective and detoxifying effect on the body, so the task of technological research to increase the detoxification and radioprotective abilities of pectin is quite timely. This problem can be solved by expanding the range and volume of food production using low esterified pectin.

#### Relevance of creating suppositories with enalapril maleate

Zingad Ayoub, Kryklyva I.O.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

irinakriviya@ukr.net

According to statistics, in recent years, mortality from cardiovascular diseases is 64.3%. Cardiovascular diseases are a group of diseases associated with the problem of the circulatory system, which includes arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD): angina and myocardial infarction.

Hypertension (AH) is a disease of the cardiovascular system characterized by an increase in blood pressure, systolic blood pressure (SBP) above 120 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) above 80 mm Hg.

If the high blood pressure is not treated in advance, this pathology can lead to the development of myocardial infarction, stroke, renal or heart failure.

At the initial stage of hypertension, treatment can be started with the help of non-drug therapy, if it becomes ineffective, then the treatment with the use of hypotensive drugs begins. We have found that among the hypotensive drugs available

97

According to statistics, in recent years, mortality from cardiovascular diseases is 64.3%. Cardiovascular diseases are a group of diseases associated with the problem of the circulatory system, which includes arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD): angina and myocardial infarction.

Hypertension (AH) is a disease of the cardiovascular system characterized by an increase in blood pressure, systolic blood pressure (SBP) above 120 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) above 80 mm Hg.

If the high blood pressure is not treated in advance, this pathology can lead to the development of myocardial infarction, stroke, renal or heart failure.

At the initial stage of hypertension, treatment can be started with the help of non-drug therapy, if it becomes ineffective, then the treatment with the use of hypotensive drugs begins. We have found that among the hypotensive drugs available

97

to the population of Ukraine there is a drug from the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) enalapril.

Among the dosage forms of enalapril presented on the Ukrainian pharmaceutical market, there are no suppositories with enalapril maleate of domestic production, which gives impetus to the creation of new medicinal products.

Therefore, the development of the composition and introduction into the production of such a drug can increase the effectiveness of hypertension treatment, as well as increase the number of domestic drugs in the pharmaceutical market of Ukraine.

#### **Development of biomaterials for use in construction**

**Zubkov O.V., Kashchenko O.V., Vasilyeva O.A.,**

**Kaliuzhnaia O.S., Khokhlenkova N.V.**

Department of Biotechnology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

kalyuzhnyayao.s@gmail.com

In our time, there is a growing need to find environmentally friendly building materials for the construction industry, as we face challenges such as global warming, the rapid depletion of natural resources and fossil fuels. The solution to this problem is the development of biomaterials.

The term «biological-based material» is defined as a material whose one or more components are grown on the basis of sustainable development and are fully renewable. Such materials offer solutions to the global waste problem and are an essential component for a cleaner, more sustainable future.

The exceptional ability of mushrooms to process organic substances attracts attention in bioeconomy. According to the latest available studies, it has been demonstrated that mycelium biocomposites mixed with other materials obtained from biological processes, such as plant extracts or agricultural waste, are an alternative option for the production of various materials that may be useful in the construction industry, design materials or food industry.

<b>Biofertilizers in agricultural biotechnology</b> Soloviova A.V., Kaliuzhnaia O.S. ....	75
<b>Effective probiotics' delivery system: problems and perspectives</b> Starovoitova S.O., Spivak M.Ya. ....	76
<b>Effect of different conditions on strain YI-3 properties</b> Stets M., Politylo O., Pynyaha Yu., Krasovska O., Kostiv I. ....	78
<b>The features of tendencies, problems, organizational aspects and achievements of pharmaceutical vocational queries from the point of view of health care professionals in Eastern Europe</b> Sulashvili N., Beglaryan M., Gorgashidze N. ....	79
<b>Soil-borne bacteria isolates as innovative approach in the protection of cereals against pathogenic molds</b> Szczygiel T., Otlewska A., Koziróg A. ....	82
<b>Effects of dietary yeast <math>\beta</math>-1,3/1,6-glucans on lipid peroxidation in the hepatic and cardiac tissues of rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i> Walbaum), European whitefish (<i>Coregonus lavaretus</i> L.) and grayling (<i>Thymallus thymallus</i> L.)</b> Tkachenko H., Kurhaluk N., Grudniewska J. ....	83
<b>Biomarkers of oxidative stress in the gills of rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i> Walbaum) after oral vaccination against <i>Yersinia ruckeri</i></b> Tkachenko H., Grudniewska J., Pekala-Safińska A., Kurhaluk N. ....	87
<b>Modulation of sirtuins activity in adaptive immune cells under oxidative stress: cell death type, autophagy and resistance to nuclear DNA-damage</b> Velykyi V., Voznesenskaya T. ....	90
<b>The effect of L-tryptophan on the state of the pancreas connective tissue of rats</b> Yanko R.V. ....	92
<b>Research of pharmaco-technological properties of cranberry dry extract</b> Youness Sadik, Ruban O. ....	93
<b>The relevance of the development of herbal collection of antidepressant action</b> Zankovaja A.V., Borysiuk I.Yu., Karim Yassim. ....	94
<b>Characteristics of pectin as a component with functional properties</b> Zhidkova I.O., Kaliuzhnaia O.S. ....	96
<b>Relevance of creating suppositories with enalapril maleate</b> Zingad Ayoub, Kryklyva I.O. ....	97
<b>Development of biomaterials for use in construction</b> Zubkov O.V., Kashchenko O.V., Vasilyeva O.A., Kaliuzhnaia O.S., Khokhlenkova N.V. ....	98

more components are grown on the basis of sustainable development and are fully renewable. Such materials offer solutions to the global waste problem and are an essential component for a cleaner, more sustainable future.

The exceptional ability of mushrooms to process organic substances attracts attention in bioeconomy. According to the latest available studies, it has been demonstrated that mycelium biocomposites mixed with other materials obtained from biological processes, such as plant extracts or agricultural waste, are an alternative option for the production of various materials that may be useful in the construction industry, design materials or food industry.



**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан

Кафедра заводской технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация

Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
**заводской технологии лекарств**

---

**Елена РУБАН**  
“ 15” мая 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Аюба ЗИНГАДА**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии суппозитиев с эналаприла малеатом», руководитель квалификационной работы: Ирина КРИКЛИВАЯ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06 ”февраля 2023 года №35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные квалификационной работе: суппозитории ректальные; активные фармацевтические ингредиенты: эналаприла малеат; вспомогательные вещества: Твердый жир типа А, Витепсол Н-15, Супоцир АМ, Эстаринум В02, твин -80, эмульгатор №1, эмульгатор ОС-20, моностеарат глицерина, вода очищенная.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):  
таблиц – 3, рисунков – 12.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	Задание принял
I	Ирина КРИКЛИВАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	май 2022 г.	май 2022 г.
II	Ирина КРИКЛИВАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	январь 2023 г.	январь 2023 г.
III	Ирина КРИКЛИВАЯ, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	февраль 2023 г.	февраль 2023 г.

7. Дата выдачи задания: “ 15 ” мая 2022 года

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ з/п	Название этапов квалификационной Работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Обобщение данных научной литературы относительно этиологии, патогенеза, классификации и современных подходов в лечении артериальной гипертензии. Оформление раздела 1.	сентябрь-декабрь 2022 г.	<b>Выполнено</b>
2.	Определение объектов и методов исследования, их характеристика. Оформление раздела 2.	январь-февраль 2023 г.	<b>Выполнено</b>
3.	Анализ рынка препаратов для лечения артериальной гипертензии. Выбор вспомогательных веществ и оптимальной основы в составе суппозитория с эналаприла малеатом. Разработка состава и технологии ректальных суппозитория с эналаприла малеатом. Оформление раздела 3.	февраль-апрель 2023 г.	<b>Выполнено</b>

Соискатель высшего образования \_\_\_\_\_ Аюб ЗИНГАД

Руководитель квалификационной работы \_\_\_\_\_ Ирина КРИКЛИВАЯ



**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35**  
**По Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 лютого 2023 року**

підченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчаючись за освітнім ступенем «магістр» галузь знань 22 охорога здоровья, спеціальності 226 – фармацевт, промислова фармацевт, освітня програма – фармацевт, данна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), як працюють за контрактом, зазначити тему кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
<b>• по кафедрі заводської технології ліків</b>			
Зінгад Анді	Розробка складу та технології супозиторіїв з еналапрілом maleatum	доц. Крук Ірина І.О.	доц. Січкара А.А.

Підставою подання декана цього ректора

Ректор

Вірно. Секретар



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 112721 від « 28 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Зінгад Аюб, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології супозиторіїв з еналоприла малеатом / Development of composition and technology of enalapril maleate suppositories», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

5%

25%

## ОТЗЫВ

**научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Аюба ЗИНГАДА**

**на тему: «Разработка состава и технологии суппозиториев с эналаприла малеатом».**

**Актуальность темы.** Сердечно-сосудистые заболевания являются серьезной проблемой во всем мире, а именно артериальная гипертензия. По данным статистики заболевания артериальной гипертензией поражает более четверти населения. Гипертония – распространенное заболевание с неопределенной этиологией. Лечение артериальной гипертензии начинается с немедикаментозной терапии, а если она становится неэффективной, начинают применять медикаментозную терапию. Препаратом выбора для лечения данного заболевания является одно из лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – эналаприла малеат. Квалификационная работа Аюба ЗИНГАДА посвящена разработке ректальных суппозиториев для лечения артериальной гипертензии.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** На основании анализа литературных данных автором выбрано АФИ синтетического происхождения и его концентрация. Путем проведения технологических исследований подобраны вспомогательные вещества и оптимальная суппозиторная основа в составе ректальных суппозиториев. Разработана рациональная технология получения суппозиториев, на основании которой составлена технологическая схема его производства.

**Оценка работы.** Успешное решение заданий дало возможность автору квалификационной работы достичь поставленной цели и получить практические и теоретические результаты. Работа выполнена на достаточном научном уровне, что указывает на умение автора работать с литературными источниками, анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Квалификационная работа Аюба ЗИНГАДА отвечает всем требованиям, выдвигаемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Ирина КРИКЛИВАЯ

«05» апреля 2023г.

## РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Аюба ЗИНГАДА

на тему: «Разработка состава и технологии суппозитория с эналаприла малеатом».

**Актуальность темы.** Автором работы доказана высокая распространенность заболевания артериальной гипертензией, которая является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в клинической практике. Гипертонией страдают более четверти населения. Кроме того, артериальная гипертензия может вызвать развитие целого ряда осложнений, таких как головная боль, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и другие, что значительно снижает качество жизни пациента. Автором квалификационной работы предложена разработка нового отечественного лекарственного средства в форме ректальных суппозитория с эналаприла малеатом для лечения артериальной гипертензии.

**Теоретический уровень работы.** Автором проведен анализ ассортимента лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии. Теоретически обоснован выбор и концентрация АФИ в составе ректальных суппозитория. Подобран состав необходимых вспомогательных веществ и оптимальная суппозиторная основа для создания ректальных суппозитория.

**Предложения автора по теме исследования.** Автором доказана необходимость создания нового отечественного лекарственного средства с компонентом синтетического происхождения (эналаприла малеатом) в форме суппозитория. С учетом свойств АФИ подобраны вспомогательные

вещества и установлены их рациональные концентрации, выбрана оптимальная суппозиторная основа.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** На основании результатов фармако-технологических исследований автором работы обоснован состав и разработана технология получения суппозитория; составлена технологическая схема. Материал экспериментальных исследований изложен логично, последовательно, результаты структурированы. Достоверность результатов подтверждается значительным объемом проведенных исследований и статистическими методами их обработки.

**Недостатки работы.** В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа Аюба ЗИНГАДА по результатам исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Антонина СИЧКАРЬ

«10» апреля 2023г

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9**

« 21 » квітня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри**

заводської технології ліків

**ПРИСУТНІ:** проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

**СЛУХАЛИ:** здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10д)і-14 Аюба ЗІНГАДА про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології супозиторіїв з еналаприла малеатом». (Керівник: к.фарм.н., доцент Ірина КРИКЛИВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян групи Фм18(4,10д)і-14 Аюба ЗІНГАДА на тему: «Розробка складу та технології супозиторіїв з еналаприла малеатом».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ

#### **ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аюба ЗИНГАДА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Розробка складу та технології супозиторіїв з еналаприла малеатом».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ /Світлана КАЛАЙЧЕВА /

#### **Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Аюб ЗИНГАД у процесі роботи розглянув сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії, провів аналіз асортименту засобів для терапії даного захворювання та обґрунтував доцільність створення нового вітчизняного лікарського засобу у формі ректальних супозиторіїв для лікування даного захворювання. Автором обґрунтовано оптимальний склад і розроблено технологію одержання супозиторіїв. Аюб ЗИНГАД допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи у Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Ірина КРИКЛИВА

«05» квітня 2023 року

#### **Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аюб ЗИНГАД допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

заводської технології ліків

\_\_\_\_\_

Олена РУБАН

« 21» квітня 2023 року



Квалификационная работа защищена

в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ /

/