

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Факультет подготовки иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: "РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУШПОЗИТОРИЕВ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ"**

Выполнила: соискатель высшего образования Фм18(4,10и)-4
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Иман СЛАУНИ

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор Вита ГРИЦЕНКО

Рецензент: заведующий кафедры
промышленной фармации и экономики ИПКСФ,
д.фарм.н., профессор Олег ШПИЧАК

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 44 страницы, 5 таблиц, 7 рисунков, список литературы из 31 наименований.

С целью разработки состава суппозиториев для лечения проктологических заболеваний как активные фармацевтические ингредиенты были обраны троксерутин и сухой экстракт софоры японской. На основе проведенных физико-химических, биофармацевтических и фармако-технологических исследований разработан состав и обоснована технология производства суппозиториев.

Ключевые слова: суппозитории, проктологические заболевания, троксерутин, сухой экстракт софоры японской, технология

ANNOTATION

Qualification work contains 44 pages, 5 tables, 7 figures, bibliography of 31 titles.

In order to develop the composition of suppositories for the treatment of proctological diseases troxerutin and dried extract of *Sophora japonica* were used as active pharmaceutical ingredients. On the basis of physico-chemical, biopharmaceutical and pharmaco-technological research the composition and production technology of suppositories were developed.

Key words: suppositories, proctological diseases, troxerutin, dried *Sophora japonica* extract, technology

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	8
1.1. Особенности протекания проктологических заболеваний:	8
1.2. Актуальность применения суппозиториев с фитоэкстрактами	12
1.3. Фармакологические аспекты троксерутина и экстракта софоры японской в составе суппозиториев для лечения проктологических заболеваний	15
Выводы к разделу 1	20
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	21
Объекты исследований.....	21
Методы исследований.....	22
Выводы к разделу 2.....	23
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	24
3.1. Анализ рынка лекарственных препаратов для лечения проктологических заболеваний	24
3.2. Обоснование выбора суппозиторной основы на основании биофармацевтических исследований	30
3.3. Исследования растворимости и дисперсного состава сухого экстракта софоры японской.....	33
3.4. Обоснование температурного режима введения лекарственных веществ в состав суппозиториев	35
3.5. Исследование структурно-механических свойств.....	37
3.6. Определение рН суппозиториев	38
3.7. Обоснование технологии производства суппозиториев.....	39

Выводы к разделу 3.....	43
Общие выводы.....	44
Список использованных источников.....	45
Приложения.....	49

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из важных проблем современной медицины является диагностика, лечение и профилактика проктологических заболеваний. В последнее время заболевания прямой кишки, в частности, проктит, проктосигмоидит, геморрой, получают все большее распространение и не имеют тенденции к снижению. Причиной этого являются сидячий, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, вредные привычки, такие как злоупотребление алкоголем, стрессы.

Согласно статистическим данным при скрининге проктологические заболевания выявляются у каждого четвертого здорового взрослого человека, при этом количество мужчин и женщин, страдающих, этими заболеваниями, примерно одинаково. Сочетание двух и более заболеваний наблюдается примерно у 1/3 пациентов. Среди клинически манифестирующих проктологических заболеваний первые четыре места занимают геморрой (43%), проктит и проктосигмоидит (17%), анальная трещина (10%).

В настоящее время среди методов лечения в проктологии преобладают хирургические, однако многие формы проктита, проктосигмоидита и геморроя нуждаются в консервативной медикаментозной терапии. Комплексная терапия гормональными (кортикостероиды, производные 5-аминосалициловой кислоты) и антибактериальными ЛС (лекарственное средство) (ампициллин, цефалоспорины и тетрациклины) улучшает общее состояние больных, способствует снижению воспалительных процессов в кишечнике. Но наблюдаемые результаты лечения вышеперечисленными группами лекарственных средств непродолжительны, а появление стойкой ремиссии – редкость [12, 13].

При этом все большее внимание привлекают препараты растительного происхождения как наиболее безопасные и органичные для человеческого организма. Поэтому исследования, касающиеся поиска биологически активных вещества, обоснования и создания на их основе суппозиторий,

предназначенных для лечения данного класса заболеваний в клинических и амбулаторных условиях, являются актуальными.

Ведущая роль в фармакотерапии проктологических заболеваний принадлежит суппозиториям. Ассортимент суппозитории производства Украины ограничивается несколькими названиями («Бетиол», «Анузол», «Нео-Анузол», с экстрактом красавки, с облепиховым маслом). Наличие промышленного производства (АО «Лекхим-Харьков», г. Харьков, ОАО «Монфарм», г. Монастырище) позволяет расширять ассортимент ректальных лекарственных средств и внедрять в производство новые композиции лекарственных препаратов.

Целью работы является разработка состава суппозиторий для лечения проктологических заболеваний. Для выполнения поставленной цели необходимо было выполнить следующие **задачи**:

- провести анализ данных источников литературы касательно актуальности создания суппозиторий для лечения проктологических заболеваний;
- проанализировать фармацевтический рынок лекарственных препаратов для лечения проктитов;
- провести биофармацевтические исследования по высвобождению действующих веществ;
- обосновать выбор суппозиторной основы;
- провести физико-химические исследования действующих веществ;
- провести термогравиметрический анализ действующих веществ и обосновать температурный режим введения активных фармацевтических ингредиентов в основу;
- изучить структурно-механические свойства суппозиторной основы и массы и установить оптимальный температурный режим производства суппозиторий;

- провести исследования рН и времени распадаемости суппозиториев;
- разработать состав, обосновать технологию и составить технологическую схему производства суппозиториев для лечения проктологических заболеваний.

Объекты исследования – суппозитории, в состав которых входят действующие вещества (троксерутин, сухой экстракт софоры японской), вспомогательные вещества, суппозиторные основы.

Предмет исследования – разработка состава и описание технологии суппозиториев.

Методы исследования. В ходе решения поставленных задач были использованы физико-химические, биофармацевтические и технологические методы исследований.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа объемом 44 страницы состоит из введения, 3 разделов, в том числе 5 таблиц, 7 рисунков и выводов. Список литературы содержит 31 источник.

РАЗДЕЛ 1

АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. Особенности протекания проктологических заболеваний

В последнее десятилетие во всем мире прослеживается тенденция неуклонного роста проктологических заболеваний. Они приобрели большую социальную значимость, поскольку стали причиной длительной нетрудоспособности и инвалидизации людей, как пожилого, так и молодого возраста. В связи с этим, актуальной проблемой современной медицины является разработка новых средств лечения данной группы болезней.

Геморрой – это ведущая патология в современной проктологии, которая приносит дискомфорт и доставляет большие неудобства в жизнь человека. Распространенность геморроя составляет 120 случаев на 1000 взрослого населения [24].

Геморрой (от греч. *haima* – кровь, *rho* – течение) – заболевание, характеризующееся гипертрофией кавернозных вен прямокишечного сплетения прямой кишки. Болезнь проявляется болью, кровотечениями, слизистыми выделениями из прямой кишки, реже зудом и жжением в области анального отверстия. Ещё с древних времен геморроем считают заболевание прямокишечных вен, наиболее типичное проявление которого – варикозное расширение вен прямокишечного сплетения и истечение крови из прямой кишки. Это одно из самых распространенных проктологических заболеваний и им подвержены более 10% взрослого населения в возрасте 30-50 лет. Менее подвержены болезни женщины, они в 3-4 раза реже сталкиваются патологией [22].

Классификация

По течению заболевания выделяют:

Острый	Хронический
<ul style="list-style-type: none"> - Ярко выражен болевой синдром, - профузные кровянистые выделения, которые трудно остановить с помощью консервативной терапии. 	<ul style="list-style-type: none"> - Боли беспокоят больных довольно редко, - скудные кровянистые выделения.
По степени:	
<p><i>I степень</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - развитие маленьких болезненных образований тугоэластичной консистенции как в перианальной области, так и в анальном канале. <p><i>II степень</i> –</p> <ul style="list-style-type: none"> - уплотнение геморроидальных узлов - перианальная область гиперемирована - отмечается спазм анального сфинктера. <p><i>III степень</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - воспалительный процесс распространяется на окружающие анальное отверстие ткани - визуализируются ущемленные образования плотной консистенции с очагами некроза, багрового/сине-багрового цвета, которые локализованы вокруг заднего прохода и не вправляются в анальный канал. 	<p><i>I степень</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - периодическая кровоточивость из анального отверстия - не характерно выпадение геморроидальных узлов. <p><i>II степень</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - выпадение узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал, которое в некоторых случаях может сопровождаться кровотечением - наблюдается выпадение геморроидальных узлов в просвет кишки или наружу при потугах. <p><i>III степень</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - узлы выпадают эпизодически. <p><i>IV степень</i> - геморроидальные узлы не вправляются самостоятельно.</p>

По форме заболевания:

1. Наружный – расположение геморроидальных узлов снаружи в области анального отверстия.
2. Внутренний – геморроидальные узлы располагаются в дистальном отделе прямой кишки.
3. Комбинированный.

По этиологическому фактору:

1. Первичное расширение вен прямой кишки (при малоподвижном образе жизни, злоупотреблении острой пищей, алкоголем; тяжелом физическом труде и запорах).
2. Вторичное расширение вен прямой кишки (при сердечной недостаточности, застое в большом круге кровообращения, портальной гипертензии, новообразованиях в малом тазу, беременности и т.д.).

По наличию осложнений:

1. Осложненный (парапроктитом, анальными трещинами, выпадением геморроидальных узлов и т.д.).
2. Неосложненный [26].

Этиология и патогенез

Существует целый ряд теорий развития геморроя:

- теория врожденной недостаточности венозной системы;
- теория застоя вен прямой кишки, нарушение оттока по венозным стволам, проходящим через мышцы сфинктера заднего прохода;
- теория влияния механических факторов (запор), малоактивный образ жизни, характер трудовой деятельности, беременность и прочее;
- теория экзо- и эндогенных интоксикаций (злоупотребление алкоголем и острой пищей), интоксикационных агентов;
- нейрогенная, эндокринная, аллергическая теории.

Основная роль в патогенезе геморроя принадлежит гемодинамическому фактору – происходит увеличение притока артериальной

крови над венозным оттоком по кавернозным венам, которые в свою очередь увеличиваясь приводят к формированию узлов; и мышечно-дистрофическому – наблюдается дистрофия продольной мышцы подслизистой основы прямой кишки и связки Паркса, которая расположена в межсфинктерном пространстве анального канала. Данные структуры образуют фиброзно-мышечный каркас внутренних геморроидальных узлов, таким образом, удерживая их в анальном канале выше аноректальной линии. Вследствие нарушения кровообращения и дистрофических изменений в связочном аппарате прямой кишки происходит увеличение размера геморроидальных узлов и их смещение в дистальном направлении, как итог - выпадение из анального канала [28].

При третьей стадии геморроя в подслизистом слое прямой кишки усиленные протекают дистрофические изменения, мышечный слой утрачивает свою эластичность, но может частично сохранять свои функции. Продольная мышца подслизистого слоя прямой кишки становится истонченной, в ней усиливаются дистрофические изменения и появляются множественные соединительнотканые клетки, а также отмечаются множественные разрывы мышцы, что и приводит к периодическим кровотечениям.

Связочный аппарат не позволяет мышце полноценно сокращаться и его единственной задачей становится – удерживание геморроидальных узлов в анальном канале. Отсутствие лечения в данной стадии может привести к парапроктитам, анальным трещинам и может спровоцировать приступ острого геморроя, который сопровождается острой болью, спазмом анального сфинктера, повышением температуры и выделением крови.

1.2. Актуальность применения суппозиториев с фитоэкстрактами

Геморрой представляет собой важную медико-социальную проблему, связанную с широким распространением (34–41 %) и значительным влиянием на качество жизни человека. Учитывая деликатность вопроса, носители данной патологии предпочитают амбулаторное лечение и попадают в учреждения здравоохранения лишь в самых крайних случаях, когда наличие болезни уже мешало осуществлению социальных функций. В связи с этим особую актуальность приобретает фармакотерапия геморроя с использованием соответствующих лекарственных средств [27].

Несмотря на то, что среди методов лечения в проктологии преобладают хирургические, многие формы геморроя и проктита нуждаются в консервативной медикаментозной терапии. Практическое здравоохранение в недостаточной мере обеспечено эффективными противовоспалительными и ранозаживляющими препаратами данной направленности, а применяемые средства порой имеют ряд серьезных побочных эффектов. Поэтому разработка новых составов препаратов, обладающих полифункциональностью действия и лишенных побочных эффектов, имеет большое практическое значение [6].

Известны способы лечения геморроя с применением различных суппозиториев: "Анузол", "Бетиол", "Анестезол", "Прокто-Гливенол", "Нео-Анузол", антисептических суппозиториев, основными действующими компонентами которых являются синтетические вещества, обладающие рядом побочных действий [2, 31].

Известны способы лечения геморроя с наружным применением таких мазей, как бутадионовая, гепариновая, мази "Прокто-Гливенол". Однако данные мази в ряде случаев вызывают осложнения и оказывают побочные действия в виде зуда, кожной сыпи, крапивницы. Гепариновая мазь имеет противопоказания (повышенная проницаемость сосудов, геморроидальные

кровотечения, язвенно-некротические процессы и т.д.). Все это ограничивает выбор лекарственных средств данной группы для лечения геморроя.

Известен также способ местного применения при геморрое в виде микроклизм, ванн и компрессов настоя цветков ромашки, горячего настоя из семян каштана конского, настоя из сбора листьев шалфея, коры дуба, травы хвоща полевого, слизи семян льна.

Современные проктологи имеют дело, как правило, с комбинацией геморроя и трещин прямой кишки, и особое внимание среди этиотропных фармакотерапевтических средств привлекают суппозитории. Это связано с их эффективностью, комплаентностью и возможностью использования собственно пациентом без привлечения специального медицинского персонала. Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозитория зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, а также использованной технологии [5, 30].

Актуальности ректальной терапии способствуют следующие факторы:

- действующие вещества попадают непосредственно в системный кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт и печень;
- скорость всасывания лекарственных веществ нередко приравнивается к скорости попадания препарата в организм при внутримышечном введении;
- снижается степень аллергизирующего действия препарата;
- эффект всасывания не зависит от заполненности желудочно-кишечного тракта;
- преимущества использования в педиатрии и гериатрии;
- отсутствие опасности внесения инфекции, простота применения;
- локализация активных веществ в месте применения, положительное влияние на заживление разрывов, трещин и уменьшение воспалительного процесса [1, 25].

Среди активных фармацевтических ингредиентов ректальных суппозиторий для терапии геморроя с сопутствующими заболеваниями аноректальной области особый интерес представляют фитосоединения, позволяющие сочетать несколько фармакологических эффектов, безвредные при длительном применении [3, 4, 29].

Суппозитории включают в себя как моноэкстракты, например, экстракт красавки, солодки, чистотела, грецкого ореха, так и сложные составы. Среди лекарственного растительного сырья, экстракты которого включены в состав суппозиторий, лидирует алкалоидсодержащее сырье. Затем следует сырье, активность которого обусловлена полифенолами и флавоноидами, сапонинсодержащие экстракты, а также кумарины и каротиноиды составляют значительное присутствие в этом сегменте лекарственных форм.

1.3. Фармакологические аспекты троксерутина и экстракта софоры японской в составе суппозиторий для лечения проктологических заболеваний

На ранних стадиях терапии проктологических заболеваний хороший лечебный эффект обеспечивает рациональная схема медикаментозного лечения. Обычно она состоит из двух этапов: первый направлен на улучшение функционального состояния вен, нормализацию кровотока в них. С этой целью назначают венотоники, ангиопротекторы системного действия. Второй направлен на облегчение симптомов геморроя. В этом случае традиционно используются препараты для местного, ректального применения.

Основой общего лечения является применение флеботропных лекарственных средств, влияющих на повышение тонуса вен, улучшающих микроциркуляцию в кавернозных тельцах и нормализующих в них кровообращение.

Троксерутин проявляет венотонизирующее, ангиопротекторное, противоотечное, антиоксидантное и противовоспалительное действие. Он устраняет воспаление сосудистых стенок и подавляет адгезию тромбоцитов (антитромботический эффект), уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, экссудацию (выход жидкой части плазмы в окружающие ткани).

Флавоноидная природа оксиэтилированных производных рутина является определяющим фармакологическим фактором антиоксидантных свойств, обеспечивающих Р-витаминную, противовоспалительную, противоотечную активность. Именно оксиэтилированные производные рутина проявляют ангиопротекторное, венотонизирующее действие, нормализуют проницаемость стенок капилляров и сосудов, повышают их тонус.

В лечении проктологических заболеваний также нам активно помогают природные источники. Одним из них является **софора японская**, лечебные качества которой известны с далеких времен.

Мало кто знает, что софора японская, плоды которой давно почитаемы восточными целителями на уровне женьшеня и золотого уса, считается символом Пекина. В Китае даже есть монастырь, история которого тесно связана с этим деревом. На его территории растет старинная софора, возраст которой насчитывает более 400 лет. Китайцы верят, что такое же долголетие и сила будут сопровождать тех, кто употребляет в пищу порошок из бобов этого исполинского дерева.

Широкое применение софоры японской в народной медицине обусловлено уникальным составом ее плодов и цветков. В них содержится большое количество алкалоидов (обладают обезболивающим эффектом) и гликозидов (оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему). Польза плодов заключается в большом содержании в них кверцетина, который является антиоксидантом, обеспечивающим обезболивающий эффект, способствующим восстановлению тканей.



Однако в первую очередь софора известна нам как средство для лечения сосудов, поскольку является богатым источником рутина. Известно, что это вещество обладает способностью уменьшать и предупреждать ломкость сосудов, улучшать их тонус и эластичность, способствовать усвоению аскорбиновой кислоты, улучшать микроциркуляцию и кислородный обмен в клетках кожи, устранять воспаление и уменьшать атеросклеротические отложения на внутренних стенках сосудов.

Растение оказывает гипотензивный, противоотечный, капилляроукрепляющий, спазмолитический, сосудорасширяющий, противоопухолевый, антиоксидантный, антиаллергический, противовоспалительный, противовирусный, антимикробный, иммуномодулирующий, регенерирующий, кровоостанавливающий и кровоостанавливающий эффект.

Снижает ломкость капилляров, способствует растворению атеросклеротических бляшек и внутрисосудистых тромбов, оздоравливает сосуды благодаря содержанию рутина. Данный флавоноид проявляет Р-витаминную активность и помогает снизить вязкость крови.

Активизирует регенерацию и стимулирует репаративные процессы в тканях. Восстанавливает клетки, ускоряет заживление ран, регулирует обменные процессы, является естественным биостимулятором. Уменьшает выраженность аллергических реакций их проявления, такие как зуд.

Биологически-активные соединения, содержащиеся в сырье софоры японской, приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Название БАВ	Фармакологическое действие
Рутин	Содержание рутина в плодах софоры колеблется от 8 до 30 %. Он нормализует проницаемость и ломкость мелких кровеносных сосудов и капилляров, снижает вязкость крови, усиливает действие аскорбиновой кислоты, снижает уровень холестерина.
Кверцетин-3-рутинозид	Проявляет высокую антиоксидантную активность, спазмолитическое и капилляроукрепляющее виды действия, активизирует регенерацию тканей и ускоряет репаративные процессы. Кверцетин является радиопротектором, выступает в роли антидота, уменьшает остроту аллергических реакций, оказывает противовоспалительное действие и высокую антивирусную активность.
Кемпферол-3-софорозид	Нейтрализует свободные радикалы и проявляет антиоксидантные свойства.
Генистеин-4-софорабиозид	Нормализует проницаемость капилляров и предотвращает их ломкость, снижает вязкость крови, нейтрализует свободные радикалы, обладает антиоксидантными свойствами, ускоряет процесс регенерации тканей.
Пахикарпин	Снижает тонус сосудов и артериальное давление.
Жирные масла	Принимают участие в восстановлении клеток и тканей организма, снимают воспаление, регулируют обменные процессы, ускоряют процессы заживления

	ран, нейтрализуют влияние канцерогенных веществ
Зола	Ее наличие устраняет очаги воспаления, способствует заживлению ран, замедляет процессы свертывания крови, способствует растворению внутрисосудистых тромбов.
Органические кислоты	Принимают участие в биосинтезе алкалоидов, гликозидов, аминокислот, замедляют бродильные процессы, протекающие в кишечнике, выводят токсины и шлаки, улучшают состояние кровеносных сосудов, стимулируют образование эритроцитов, оказывают положительное влияние на состояние нервной системы.
Цинк	Цинк принимает участие в обновлении клеток кожи, уменьшает проявления аллергии, предупреждает преждевременное старение, способствует процессу заживления ран и трещин на коже, устраняет кожные воспаления; укрепляет иммунитет.
Калий	Нормализует артериальное давление, регулирует обмен вещества и водно-солевой баланс, снижает концентрацию углекислоты в крови, устраняет отечности, спазмы, укрепляет сердечные мышцы, предупреждает формирование атеросклеротических бляшек.
Магний	Оказывает положительное влияние на ЦНС, укрепляет сердце и сосуды; нормализует процессы пищеварения, выводит токсины, устраняет воспаления, укрепляет кости.
Кальций	Принимает участие в формировании костной ткани, регуляции обмена веществ, укрепляет защитные силы

	организма, укрепляет сосуды сердца, нормализует функции ЦНС.
Железо	Повышает иммунные силы, способствует образованию эритроцитов, синтезу гормонов щитовидной железы, усиливает выработку гемоглобина, нормализует работу мышц.
Бор	Предупреждает развитие раковых заболеваний, нормализует гормональный фон, активизирует иммунитет, улучшает репродуктивные процессы.
Йод	Принимает участие в увеличении активности энзимов, способствует полноценному физическому, умственному и психическому развитию, положительно влияет на работу сердечно-сосудистой системы, желудка, кишечника, половой и костно-мышечной систем.

Исходя из приведенного выше следует отметить, что проблема создания комплексного препарата для лечения проктологических заболеваний, а именно проктита, геморроя и анальной трещины, который имел бы противовоспалительное, репаративное, местноанестезирующее терапевтические действия является важной и актуальной.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Увеличение числа проктологических заболеваний диктует необходимость создания новых лекарственных препаратов.
2. Рассмотрены этиология, ключевые механизмы патогенеза, клиническая картина и классификация гемороя.
3. Определена эффективность применения фитотерапии в проктологии.
4. Изучены особенности применения суппозиториев в лечении проктологических заболеваний.
5. Доказаны перспективы применения троксерутина и экстракта софоры японской в комплексном применении.
6. Исходя из анализа литературных источников для лечения проктологических заболеваний актуальным является разработка состава ректальной лекарственной формы в виде суппозиториев комбинированного действия.

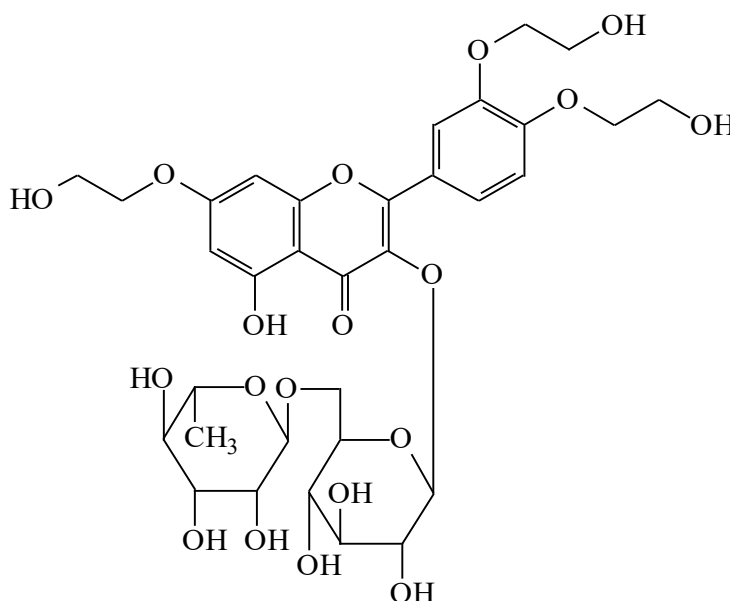
РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

Действующие вещества

Троксерутин (Troxerutin) – (Interpharma Praha A.S.)



Три-7,3',4'-О-(β-гидроксиэтил) рутозид

$C_{33}H_{42}O_{19}$

М. м. 742,3

Мелкокристаллический порошок желтого цвета со слабым характерным запахом. Гигроскопичен, хорошо растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте и хлороформе.

Является производным рутина, обладает Р-витаминной активностью. Уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, оказывает противоотечное действие.

Плодов софоры японской (Sophora japonica) сухой экстракт

Представляет собой желто- или буро-коричневый мелко-дисперсный порошок с характерным запахом и вкусом, полученный из высушенных плодов софоры японской методом спиртовой экстракции.

Биологически-активные вещества, содержащиеся в экстракте, стимулируют репаративные процессы, влияют на иммунный статус организма человека, проявляют антиаллергическое, антимикробное, обезболивающее виды действия.

2.2 Методы исследований

Реологические исследования

Изучение структурно-механических свойств проводили методом ротационной вискозиметрии с помощью ротационного вискозиметра "Муг V2-R" фирмы Viscotech (Испания) по методике ГФУ 1.0 (с. 24).

Определение величины рН водных вытяжек мазей

Величину рН полученной водной дисперсии мази определяли потенциометрически.

Микроскопические исследования

Микроскопический анализ проводили при помощи лабораторного микроскопа «Konus-Akademy» с видеокамерой ScopeTek DCM510.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. В разделе приведены описания действующих и вспомогательных веществ, которые использовались при выполнении эксперимента, их свойства.

2. Представлены методы проведения физико-химических и фармако-технологических исследований, которые были применены в ходе разработки состава суппозиториев для лечения проктологических заболеваний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУШПОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Анализ рынка лекарственных препаратов для лечения проктологических заболеваний

Численность возникновения проктологических заболеваний имеет неуклонную тенденцию роста, что создает необходимость разработки новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения [12, 13].

С целью выбора объектов исследования нами проведен анализ рынка препаратов для лечения проктологических заболеваний (таблица 3.1).

Данные таблицы показывают, что большинство препаратов изготавливаются зарубежными производителями. Ассортимент препаратов для лечения проктологических заболеваний украинских производителей не является широким, зачастую их составы повторяют зарубежные аналоги [11].

Таблица 3.1

Торговое название препарата	Производитель	Особенности препарата
Действующее вещество: Диосмин + гесперидин		
Детралекс	Сервье	Препарат для приема внутрь. Флавоноиды диосмин и гесперидин имеют натуральное происхождение: впервые они были выделены из цитрусовых. Они достаточно давно используются совместно и хорошо изучены. Препарат обладает венотонизирующим действием, применяется курсами. К наиболее частым побочным эффектам относятся диарея и тошнота.

Действующее вещество: Диосмин		
Вазокет	<i>(Страген фарма)</i>	Один из классических венотонизирующих препаратов для приема внутрь. Способствует уменьшению отека, имеет венотонизирующий эффект. При использовании возможны побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, головная боль.
Венолек	<i>(Канонфарма)</i>	
Флебодиа 600	<i>(Иннотера)</i>	
Действующее вещество: Эсцин		
Эскузан (капли)	<i>(Фарма Вернигероде)</i>	Препарат натурального происхождения, содержащий экстракт плодов конского каштана. Выпускается в форме капель для приема внутрь. Разрешен к использованию при беременности. Иногда может вызывать раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника.
Действующее вещество: Инактивированные микробные клетки E. coli		
Постеризан (мазь, свечи)	<i>(Доктор Каде)</i>	Стимулирует местный иммунитет, повышает устойчивость тканей к воздействию болезнетворных бактерий, ускоряет процессы заживления. Показан при анальном зуде, выделениях и жжении вследствие геморроя, анальных трещинах, экземе в области ануса. Противопоказан при повышенной чувствительности к фенолу.
Действующее вещество: Троксерутин		
Троксерутин	<i>(разные производители)</i>	Один из самых давно применяемых препаратов-венотоников. Обладает Р-витаминной активностью. Укрепляет сосуды, может применяться как на начальных, так и на поздних стадиях геморроя. Редко вызывает побочные эффекты. Иногда возможны тошнота, диарея, изжога. Побочные эффекты быстро исчезают после прекращения лечения.
Троксевазин (капсулы)	<i>(Актавис)</i>	

		Противопоказан при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
Действующее вещество: Инактивированные микробные клетки E. Coli + гидрокортизон		
Постеризан форте (мазь, свечи)	<i>(Доктор Каде)</i>	Местный препарат с противовоспалительным и иммуностимулирующим действием. По действию схож с постеризаном, однако за счет гидрокортизона обладает дополнительным выраженным противовоспалительным и противоаллергическим действием. Быстро и эффективно уменьшает отек, покраснение, зуд, который не снимают другие лекарственные средства. Применяется при упорном течении геморроя, дерматите в области ануса, анальной трещине. Противопоказан при бактериальных и грибковых инфекциях в области лечения. Не рекомендуется применять дольше 7-10 дней подряд.
Действующее вещество: Буфексамак + висмута субгаллат + титана диоксид +лидокаина гидрохлорида моногидрат		
Проктозан (мазь, свечи)	<i>(Штада, Германия)</i>	Комплексный местный препарат. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее, вяжущее и подсушивающее действие, способствует заживлению ранок и анальных трещин. Применяется также при геморрое, острой и хронической анальной экземе, других воспалительных процессах в области прямой кишки.
Гепатромбин Г (мазь, свечи)	<i>Хемофарма</i>	Комбинированный препарат с антитромботическим, противовоспалительным и веносклерозирующим действием для местного применения в проктологии. Используется при тромбозе

		наружных геморроидальных узлов, свищах, экземе и зуде в области ануса, анальных трещинах. При нанесении на кожу возможно покраснение, не являющееся аллергической реакцией.
Действующее вещество: Фенилэфрина гидрохлорид + масло печени акулы		
Релиф (мазь, свечи)	<i>Байер</i>	Оказывает местное противовоспалительное, сосудосуживающее, кровоостанавливающее и ранозаживляющее действие. Применяется при кровоточащем геморрое. Уменьшает отечность тканей и зуд. Облегчает самочувствие при трещинах заднего прохода. Противопоказан при тромбоэмболии, уменьшении числа лейкоцитов крови. С осторожностью рекомендуется использовать при гипертонии, гипертиреозе, сахарном диабете, увеличении предстательной железы, беременности и кормлении грудью.
Действующее вещество: Бензокаин + масло печени акулы		
Релиф Адванс (мазь, свечи)	<i>Байер</i>	Масло печени акулы оказывает противовоспалительное, кровоостанавливающее, ранозаживляющее и иммуномодулирующее действие. Показаниями к применению являются геморрой с болевым синдромом, эрозии и трещины заднего прохода, анальный зуд. Может использоваться для обезболивания после проктологических операций. Противопоказан при тромбоэмболии, уменьшении числа лейкоцитов крови.
Действующее вещество: Гидрокортизона ацетат + цинка сульфата моногидрат + масло печени акулы		

Релиф Ультра (свечи)	<i>Байер</i>	Комбинированный противогеморроидальный препарат с выраженным противовоспалительным, противозудным действием. Способствует уменьшению отека тканей, заживлению ранок и эрозий. Применяется при геморрое, трещинах и эрозиях заднего прохода, проктите, анальном зуде, экземе и дерматите в области ануса.
Действующее вещество: Висмута трибромфенат + густой экстракт красавки + цинка сульфат		
Анузол (свечи)	<i>Монфарм</i>	Обладает болеутоляющим, противовоспалительным, спазмолитическим, антисептическим, вяжущим и подсушивающим действием. Показаниями к применению являются геморрой и трещины заднего прохода. Может вызывать жжение в месте введения, сухость во рту, запор, послабление стула, сердцебиение, расширение зрачков.
Действующее вещество: Бензокаин + висмута субгаллат + цинка оксид + ментол		
Анестезол (свечи)	<i>АО Лекхим</i>	Оказывает местное анестезирующее, антисептическое, вяжущее и подсушивающее действие. Применяется для лечения геморроя и трещин заднего прохода. Может вызывать жжение в прямой кишке, давать слабительный эффект.
Действующее вещество: Трибенозид + лидокаина гидрохлорид		
Прокто-гливенол (свечи, крем)	<i>(Рекордати, Новартис)</i>	Комбинированный препарат. Трибенозид уменьшает проницаемость капилляров и улучшает сосудистый тонус. Лидокаин оказывает обезболивающее действие. Быстро ослабляет боль и зуд.

Действующее вещество: Гидрокортизон + фрамицетин + гепарин натрия + эскулозид +бензокаин + бутамбен		
Проктоседил (мазь)	<i>(Санofi Авентис)</i>	Комбинированный препарат для лечения геморроя и других проктологических заболеваний. Устраняет воспаление, отечность и боль. Предотвращает тромботические осложнения геморроя. Обладает антибактериальной активностью. Эскулозид родственен витамину Р, уменьшает повышенную ломкость капилляров. Содержит также компоненты с местным обезболивающим и противозудным действием. Эффект проявляется через несколько минут после применения. Показаниями являются геморрой, экзема в области ануса, проктит, трещины заднего прохода. Используется для предоперационного и послеоперационного лечения больных с геморроем. Может вызывать чувство жжения и сухости слизистой оболочки.
Действующее вещество: Экстракт красавки (белладонны) + ихтиол		
Бетиол (свечи)	<i>АО Лекхим</i>	Оказывает противовоспалительное, болеутоляющее и антисептическое действие, снимает спазмы мускулатуры кишечника. Показан при геморрое и трещинах заднего прохода. Иногда возможны сухость во рту, жажда, запор, учащенное сердцебиение, расширение зрачков и другие нарушения зрения. Противопоказан при закрытоугольной глаукоме и увеличении предстательной железы.
Действующее вещество: Маточное молочко + мед + перга + прополис + пыльца цветочная		
Простопин (свечи) Суппозитории с	<i>(Алфарм) Атипол, Харьков</i>	Комбинированный препарат, оказывает противовоспалительное и

прополисом		ранозаживляющее действие. Показаниями к применению являются трещины заднего прохода, геморрой, простатит. Также может рекомендоваться как средство поддержки при стрессах и хронической усталости.
Действующее вещество: Бензокаин + масло облепиховое		
Свечи с маслом облепихи Облепиол ЛХ	<i>Монфарм, Фитолек Лекхим</i>	Обладает обезболивающим, противовоспалительным и противомикробным действием. Ускоряет заживление поврежденных тканей. Применяется при геморрое, трещинах заднего прохода, анальном зуде. Может вызвать послабление стула.

Таким образом, результаты проведенного анализа фармацевтического рынка Украины свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в производство украинских предприятий-изготовителей новых составов в оптимальной лекарственной форме – суппозитории для лечения проктологических заболеваний.

3.2 Обоснование выбора суппозиторной основы на основании биофармацевтических исследований

Биодоступность действующих веществ в суппозиториях во многом зависит от выбора мазевой основы. Исходя из этого, первоначальным этапом работы стало исследование кинетики высвобождения троксерутина из образцов суппозитория методом диализа сквозь полупроницаемую мембрану [19, 20, 21, 23].

С целью проведения данного эксперимента были изготовлены образцы суппозитория с концентрацией троксерутина 0,04 г. В таблице 3.2 приведен состав суппозиторных основ, которые использовались в исследовании.

Состав исследуемых суппозиторных основ

№ образца	Вид основы	Вспомогательные вещества	Содержание веществ в основе, %
1	Гидрофобная	Твердый жир	100
2	Гидрофобная	Масло какао Жир Парафин	30 60 10
3	Гидрофильная	ПЭО - 1500 ПЭО - 400	90 10
4	Гидрофильная	Проксанол-268 ПЭО-400 Пропиленгликоль Твин-80	40 34 23 3
5	Гидрофобная	Витепсол Н	100
6	Гидрофобная	Суппоцир AS2	100

В гидрофильные основы троксерутин вводили по типу раствора, а в гидрофобные – по типу эмульсии в виде раствора троксерутина с добавлением эмульгатора.

Количественное определение троксерутина в диализате проводили спектрофотометрическим методом. В качестве среды для диализа был использован буферный раствор с рН 6,5 (при воспалении прямой кишки происходит снижение рН с 7,4 до 6,3-6,5).

С целью определения концентрации троксерутина в диализате был исследован абсорбционный спектр в фосфатном буфере с рН 6,5 в пределах 220-400 нм.

Из рисунка видно, что раствор троксерутина имеет выраженный интенсивный максимум поглощения при 350 нм, который может быть использован как аналитический спектр поглощения (рисунок 3.1).

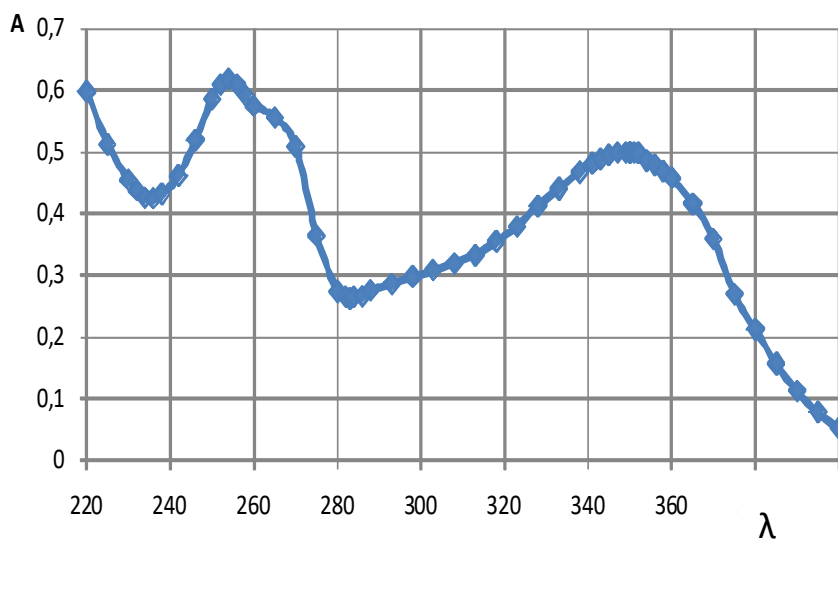


Рисунок 3.1. УФ-спектр поглощения раствора троксерутина в фосфатном буфере с pH 6,5

На рисунке 3.2 приведена динамика высвобождения троксерутина из экспериментальных образцов. Из результатов эксперимента видно, что концентрация действующего вещества в диализате увеличивается со временем и зависит от природы суппозиторной основы.

Самая высокая концентрация троксерутина в диализате наблюдается через 8 часов эксперимента в образцах на гидрофобных основах – образец № 5 на основах витепсол и № 1 твердый жир.

Уже на четвертый час исследования из образцов № 1 и № 5 в раствор переходит почти 86 % троксерутина и далее процесс диализа почти останавливается. То же самое происходит при высвобождении троксерутина из образцов № 2 и № 6, но с меньшей интенсивностью.

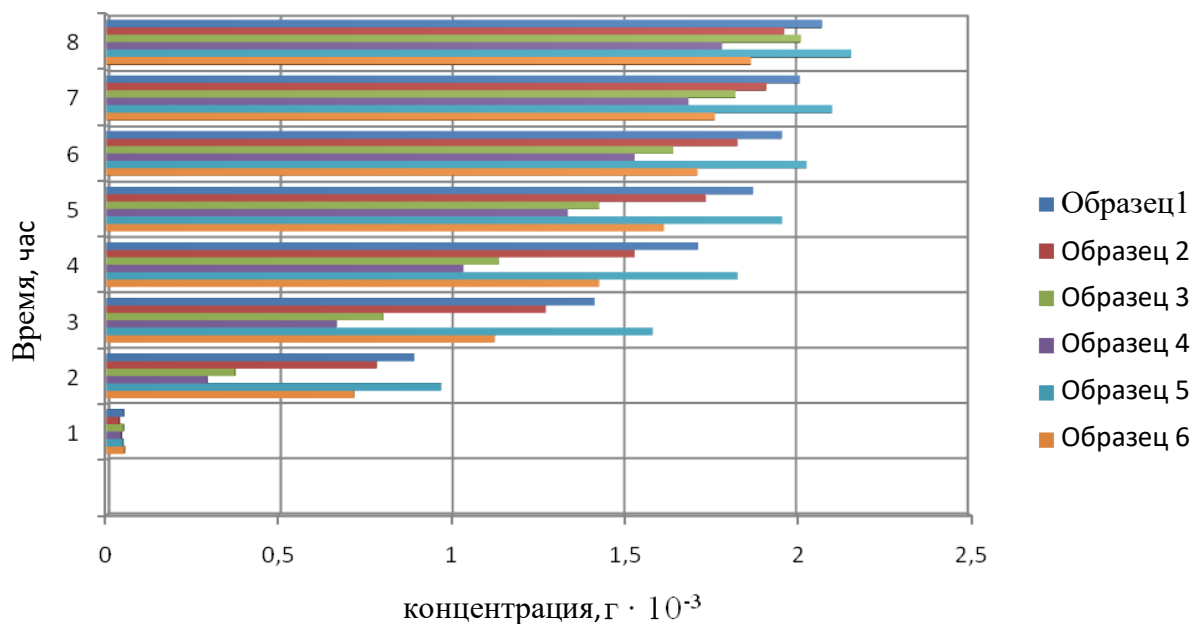


Рисунок 3.2. Динамика высвобождения троксерутина из образцов суппозиторий

При анализе высвобождения троксерутина из образцов на гидрофильных основах наблюдается увеличение концентрации троксерутина на протяжении 8 ч, при этом лучшие результаты показал образец № 3 – суппозитории на основе ПЭО.

Исходя из этого, на основании проведенных биофармацевтических исследований для дальнейшего изучения нами выбрана полиэтиленоксидная основа. Также, благодаря своим осмотическим свойствам полиэтиленоксидная основа проявляет слабительное действие, которое будет положительным эффектом в лечении проктологических заболеваний.

3.3. Исследования растворимости и дисперсного состава сухого экстракта софоры японской

С целью выбора рациональной технологии производства суппозиторий исследовали растворимость порошка сухого экстракта

софоры японской.

Растворимость определяли по методике ГФУ при температуре 25 °С. В качестве растворителей использовали ПЭО-400, расплав твердого жира, пропиленгликоль, глицерин, воду очищенную.

Исследования растворимости порошка экстракта софоры японской показали, что порошок мало растворим в большинстве приведенных растворителях. Повышение температуры растворителей не способствовало улучшению растворимости. Результаты растворимости порошка сухого экстракта приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Результаты растворимости порошка сухого экстракта софоры японской

Растворитель	Сухой экстракт софоры японской
ПЭО-400	мало растворим
Глицерин	мало растворим
Пропиленгликоль	мало растворим
Расплав жировой основы	мало растворим
Вода очищенная	практически не растворим

Для обеспечения надлежащих биофармацевтических свойств лекарственной формы необходимо введение в ее состав субстанций с оптимальным размером частиц.

Наиболее распространенными методами экспресс-анализа дисперсного состава порошков являются ситовой и микроскопический. Однако, ситовой анализ не дает достаточно данных о размерах частиц вследствие агломерации, которая неизбежна при сухом расसेве. Метод микроскопии позволяет определить более точные параметры порошка.

Результаты микроскопических исследований сухого экстракта софоры японской (рисунок 3.3) показали, что размер частиц колеблется от 0,1 до 1,2 мкм, порошок имеет полидисперсный состав.

Результаты исследований необходимо учитывать при разработке технологии производства суппозитория для обеспечения равномерного распределения действующих веществ в лекарственной форме.

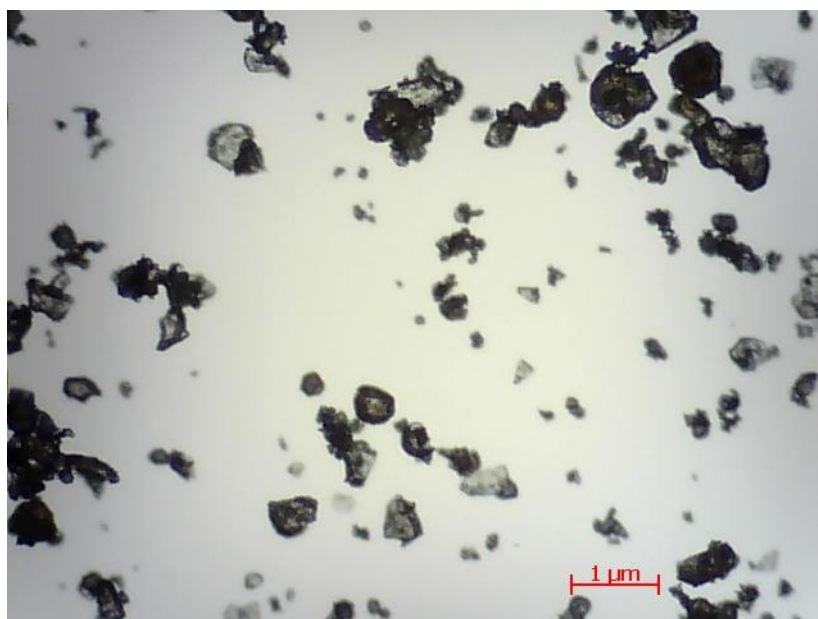


Рисунок 3.3. Частицы сухого экстракта плодов софоры японской

3.4. Обоснование температурного режима введения лекарственных веществ в состав суппозитория

С целью определения температуры введения активных ингредиентов в суппозиторную основу, проведен термогравиметрический анализ действующих веществ – троксерутина и сухого экстракта софоры японской. Дериватограммы образцов приведены на рисунках 3.4-3.5.

На рисунке 3.4 представлена дериватограмма троксерутина, где:

T – кривая изменений температуры;

TG – кривая изменений массы;

ДТА – дифференцированная кривая тепловых эффектов;

ДТГ – дифференцированная кривая изменений массы.

Как видно из рисунка 3.4 (кривая ТГ), троксерутин достаточно термостоек – его термическое разложение начинается при температуре 255 °С.

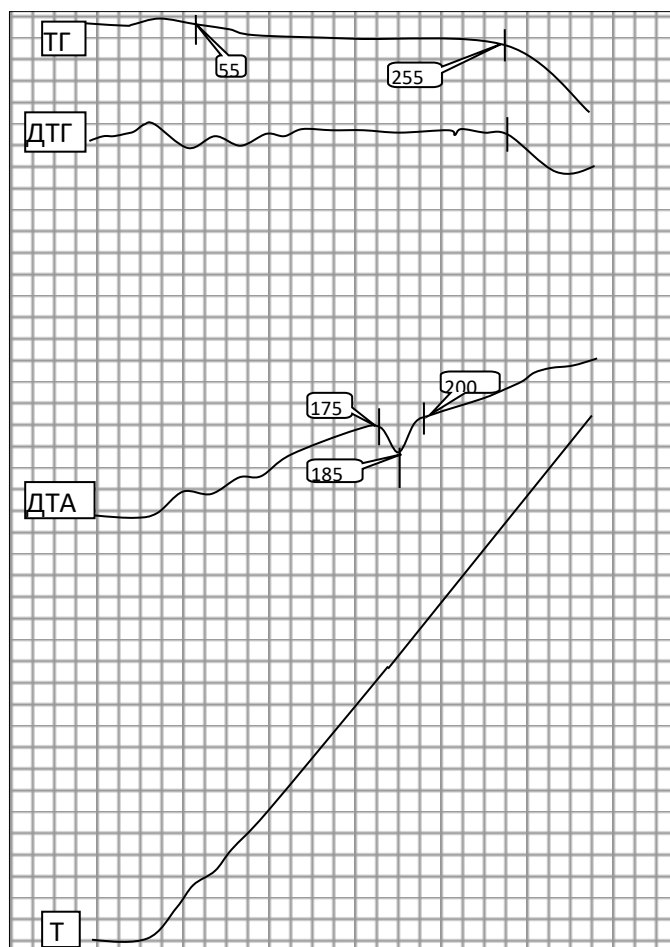


Рисунок 3.4. Дериватограмма троксерутина

На рисунке 3.5 представлена дериватограмма сухого экстракта софоры японской.

Процесс разложения экстракта начинается при температуре 60 °С. В интервале температур 60-170 °С образец утрачивает 15 % массы (кривая ТГ). Позже процесс разложения ускоряется.

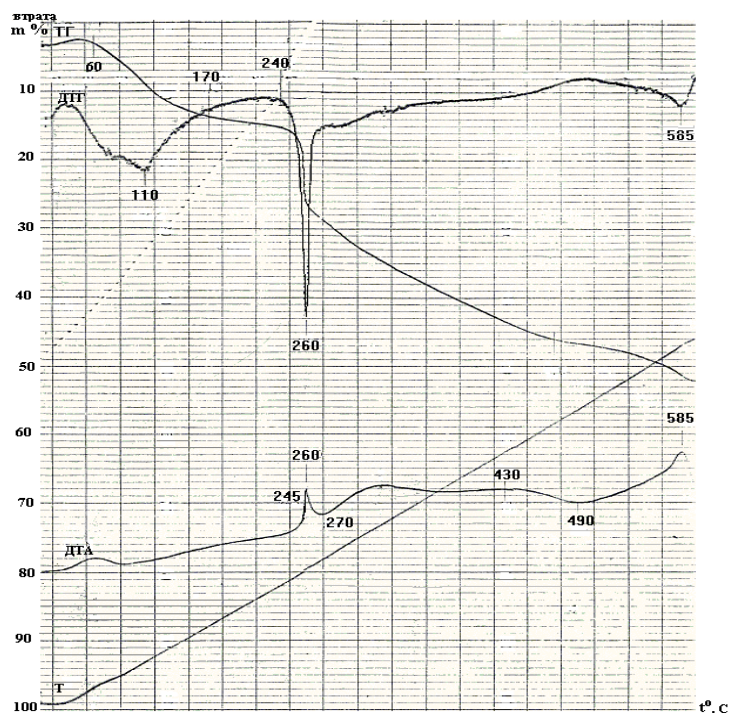


Рисунок 3.5. Дериватограмма сухого экстракта софоры японской

3.5. Исследование структурно-механических свойств

Проводили исследования структурно-механических характеристик суппозиторной массы и основы с целью определения режима производства суппозитория и влияния введения действующих веществ на консистенцию [7-9, 10, 14, 15]. Результаты эксперимента приведены на рисунке 3.6.

Как видно из рисунка, оптимальный температурный режим производства – 55 °С – при такой температуре суппозиторная масса обладает достаточной текучестью, что обеспечивает однородность дозирования и равномерное распределение активных ингредиентов в лекарственной форме. Как видно, введение веществ в основу повышает вязкость массы. Этот фактор следует учитывать при производстве и дозировании суппозитория [16-18].

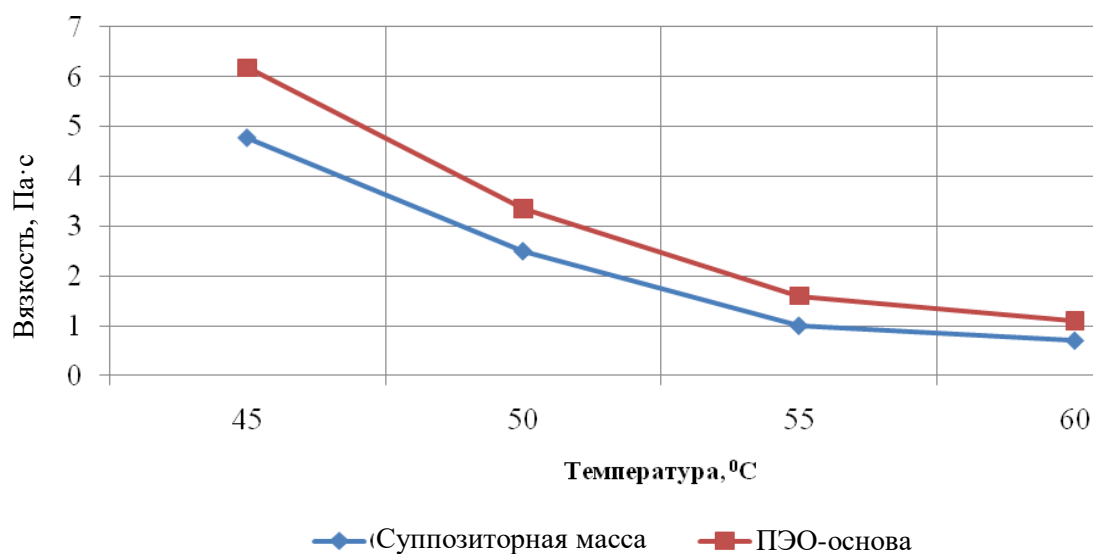


Рисунок 3.6. Зависимость вязкости (η) суппозиторной массы и основы от температуры (t)

3.6 Определение pH суппозитория

pH лекарственной формы для ректального применения играет важную роль при создании препарата. В норме pH слизистой прямой кишки – 7,6 - 7,9. При воспалении этот показатель снижается. Результаты исследования pH представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

pH суппозитория

Вид основы	Значение pH
Суппозитории на ПЭО основе	6,43±0,02

Как видно из данных таблицы, pH суппозитория, изготовленных на полиэтиленоксидной основе, имеет значение pH 6,43.

Проводились исследования времени распадаемости суппозиториев. Среднее значение времени распадаемости исследуемых образцов (5 суппозиториев) составляет 12 минут.

3.7 Обоснование технологии производства суппозиториев

На основании проведенных физико-химических, биофармацевтических и фармако-технологических исследований разработан состав суппозиториев для лечения проктологических заболеваний:

<i>троксерутин</i>	<i>0,040 г</i>
<i>софоры японской сухой экстракт</i>	<i>0,06 г</i>
<i>вода</i>	<i>0,040 г</i>
<i>полиэтиленоксид - 400</i>	
<i>полиэтиленоксид – 1500 до получения суппозитория массой</i>	<i>2,0 г</i>

Также обоснована технология и составлена технологическая схема производства суппозиториев (рисунок 3.7).

Стадия 1. Растворение троксерутина

Отвешенное количество троксерутина передают в термосборник с мешалкой. Отмеряют необходимое количество воды очищенной. Подогретую до температуры 60 °С смесь перемешивают до полного растворения троксерутина. Полученный раствор передают на стадию 4.

Стадия 2. Приготовление суппозиторной основы

Необходимое количество ПЭО-400 и ПЭО-1500 загружают в реактор. При перемешивании смесь подогревают до 60 °С. Процесс ведут до полного расплавления ПЭО-1500. 80 % массы передают в реактор. Остаток основы используют для изготовления концентрата действующих веществ.

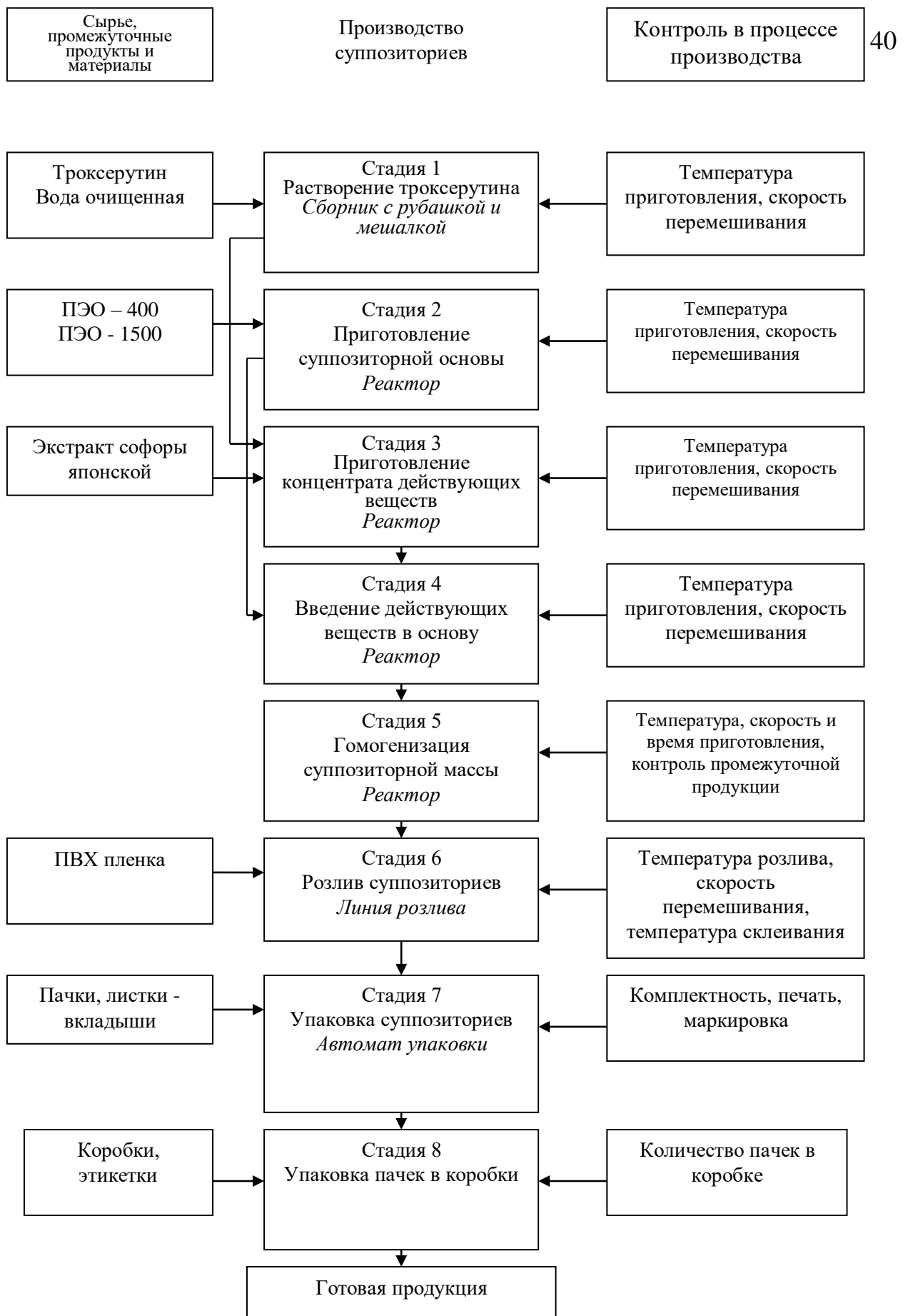


Рисунок 3.7. Технологическая схема производства суппозитория с троксерутином и экстрактом софоры японской сухим

Стадия 3. Изготовление концентрата действующих веществ

В реактор к остатку основы добавляют экстракт и раствор троксерутина со стадии 1. Полученную смесь перемешивают и передают в реактор.

Стадия 4. Введение действующих веществ в основу

В суппозиторную основу со стадии 3 при температуре 55 °С вводят концентрат действующих веществ. Перемешивают до получения однородной массы.

Стадия 5. Гомогенизация суппозиторной массы

Полученную на стадии 4 смесь гомогенизируют в течении 10 мин. при температуре 55 °С. После получения однородной массы ее передают на стадию изготовления суппозиторияев.

Стадия 6. Розлив суппозиторияев

Устанавливают температуру нагревания дозирующего насоса и дозу розлива суппозиторной массы. Рассчитанная доза суппозиторной массы автоматически поступает в ячейки. Периодически проводится контроль массы суппозиторияев.

Контурная лента охлаждается в холодильной камере автомата при температуре 10-16 °С на протяжении 20 мин. Затем верхний край контурной упаковки термосваривают, наносят номер серии и разрезают контурную ленту с суппозиториями №5.

Кондиционные суппозиторияи собирают в сборник, прикрепляют этикетку с названием продукции, номером серии, датой изготовления, количеством и передают на стадию 7.

Стадия 7. Упаковка суппозиторияев в пачки

Суппозиторияи упаковывают в пачки по 10 штук, вкладывают листок-вкладыш.

Стадия 8. Упаковка пачек в коробки

Пачки упаковывают в групповую упаковку, вкладывают листок-вкладыш.

Готовая продукция

Из серии отбирают среднюю пробу. После получения положительного результата продукцию вместе с сертификатом качества передают на склад, где она хранится в сухом, защищенном от света месте при температуре 8-15⁰С до отгрузки потребителю.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Проведенный анализ фармацевтического рынка препаратов для лечения проктологических заболеваний свидетельствует об ограниченном ассортименте и необходимости разработки и внедрения в производство предприятий-изготовителей новых составов в оптимальной лекарственной форме – суппозитории.
2. На основании проведенных биофармацевтических исследований высвобождения троксерутина выбрана суппозиторная основа.
3. Проведены исследования растворимости и дисперсного состава сухого экстракта софоры японской.
4. Обоснован температурный режим введения в основу троксерутина и экстракта софоры японской.
5. Исследованы структурно-механические характеристики суппозиторной основы и массы и установлен оптимальный температурный режим производства суппозиторияев – 55 °С.
6. Определен показатель рН разработанного состава суппозиторияев.
7. Время распадаемости суппозиторияев составляет 12 минут.
8. Разработан состав, обоснована технология и составлена технологическая схема производства суппозиторияев с троксерутином и экстрактом софоры японской сухим для лечения проктологических заболеваний.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Рассмотрены этиология, патогенез, клиническая картина и классификация проктологических расстройств.
2. Приведена эффективность применения фитотерапии в проктологии.
3. Проанализированы особенности применения суппозиториев в лечении проктологических заболеваний и рассмотрены перспективы применения троксерутина и экстракта софоры японской в комплексном применении.
4. Проведены биофармацевтические исследования, целью которых стал выбор суппозиторной основы. Установлено, что наиболее полное высвобождение троксерутина происходит из суппозиториев, изготовленных на полиэтиленоксидной основе.
5. В ходе проведения термогравиметрического анализа действующих веществ обоснован температурный режим введения в основу троксерутина и экстракта софоры японской.
6. По результатам изучения структурно-механических свойств установлен оптимальный температурный режим производства суппозиториев – 55 °С.
7. Проведены исследования показателя рН, который имеет значение 6,43, что соответствует рН слизистой оболочки прямой кишки при воспалении.
8. Установлено время распадаемости разработанного состава суппозиториев – 12 минут.
9. По результатам проведенных физико-химических, биофармацевтических и фармако-технологических исследований разработан состав, обоснована технология и составлена технологическая схема производства суппозиториев для лечения проктологических заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Астраханова М. М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* 2010. № 6. С. 9-12.
2. Биофармацевтическое исследование суппозиториев нестероидных противовоспалительных средств. Т. В. Орлова [и др.]. *Хим.- фармацевт. журн.* 2010. Т. 44, № 5. С. 33-35.
3. Вайс Р. Ф. Фитотерапия: рук. пер. с нем. 2004. 552 с.
4. Гараничева О. В. Исследование состава суппозиториев с экстрактом стальника. *Фармация.* 2010. № 2. С. 40-41.
5. Горбатюк Н. О. Изучение активности суммы тритерпеновых кислот из плодов облепихи и клюквы на модели хронического воспаления. *Вестник новых медицинских технологий.* 2015. Т. 22. №2. С. 85–87.
6. Грошили В. С. Эффективность топической терапии в комплексном лечении геморроя при его сочетании с анальными трещинами *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2017. №7. С. 55–58.
7. Дем'яненко В. Г. Вивчення фізико-хімічних і реологічних властивостей супозиторіїв з ліпофільним екстрактом шипшини. *Вісник фармації.* 2006. № 3(47). С. 18–21.
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фар мац. навч. закл. авт.–уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
9. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиториев с празиквантелом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016. №3(22). С. 23–27.

10. Комилов Х. М. Получение гидрофобных основ из различных жиров и масел для мягких лекарственных форм. Хим.-фармац. журн. 2009. Т. 43. № 10. С. 50-51.

11. Компендиум 2013 – лекарственные препараты. Под ред. В. Н. Коваленко К.: МОРИОН. 2013. 2360 с.

12. Кондратюк Н. А. Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань (огляд). Фармаком. 2007. № 1. С. 103-108.

13. Кондратюк Н. А. Супозиторії – раціональна лікарська форма для лікування проктологічних захворювань. Сьогодення та майбутнє фармації: тез. доп. Всеукр. конгр., Харків, 16-19 квіт. 2008 р. Х.: Вид-во НФаУ. 2008. С. 275.

14. Кондратюк Н. А. Термогравіметричний аналіз супозиторіїв «ДІАФЕНАТ». Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених. Харків. 23-24 квіт. 2009 р. Х.: Вид-во НФаУ. 2009. С. 166.

15. Кондратюк Н. А. Розробка складу та технології комбінованого препарату для застосування у проктологічній практиці. Працюємо, творимо, презентуємо: матеріали 78-ої міжвуз. наук. конф. студ. та молодих вчених з міжнар. участю. Івано-Франківськ, 2-3 квіт. 2009 р. Івано-Франківськ, 2009. С. 143–144.

16. Кухтенко О. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Кінетика вивільнення троксерутину з супозиторіїв в залежності від емульгатора. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Тез. доп. 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Тернопіль. 2006. С.59. 75.

17. Кухтенко О. С., Деркач М. В., Степанчук Н. М. Розробка нового препарату для лікування геморою та його ускладнень. Молодь – медицині майбутнього: Тез. доп. міжнарод. наук. конф. Одеса. 2005. С.95.

18. Кухтенко О. С., Рубан О. А., Чуєшов В. І. Вивчення структурномеханічних властивостей супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Тез. доп. міжнар. конф. Х.: НФаУ. 2005. С. 243-244.

19. Кухтенко О. С., Рубан О. А., Чуєшов В. І. Обґрунтування складу основи супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. Вісник фармації. 2005. №3 (43). С. 38-41.

20. Маркіанова В. В., Донець Т. Ю., Кухтенко О. С. Вивчення реологічних властивостей супозиторіїв. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Тез. доп. міжвуз. студ. наук. конф. Х.: НФаУ. 2006. С. 138.

21. Науменко Е. Н. Разработка состава суппозитория с β -каротином и эфирным маслом монарды. Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения фармацевтической технологии». г. Харьков, 7-18 ноября 2011 г. Харьков. 2011. С. 129-130.

22. Онишків О. І. Огляд ринку лікарських засобів для лікування геморрою. Фармацевтичний часопис. 2014. №2. С. 66–69.

23. Таха Аль-Банк Е. З. Разработка состава и технологии суппозитория с экстрактом календулы и метилурацилом для лечения геморроя. Хабаршысы. Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. 2017. №3(80). С. 33–35.

24. Чахирова А. А. Разработка технологии и анализ суппозитория для лечения геморроя. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №1. С. 114–118.

25. Ярных Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ. Хим.-фармац. журн. 2010. № 10. С. 21-26.

26. Agbo S. P. Surgical management of hemorrhoids. J Surg Tech Case Rep. 2011. 3(2). P. 68-75.

27. Barnes J. Herbal medicines. A guide for healthcare professionals. J. Barnes, L. Anderson, J. Phillipson. 2nd ed. London. 2002. 530 p.
28. Infantino A. Prospective randomized multicentre study comparing stapler haemorrhoidopexy with Doppler-guided transanal haemorrhoid dearterialization for third-degree haemorrhoids. *Colorectal Dis.* 2012. 14(2). P. 205-211.
29. Meyer J et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol* 25(34). 2019. P. 5017–5025.
30. Ozdemir S et al. The effects of preoperative oral antibiotic use on the development of surgical site infection after elective colorectal resections: A retrospective cohort analysis in consecutively operated 90 patients. *Int J Surg* 33. 2016. P. 102-8.
31. Sands L. R., Sands D. R. *Ambulatory Colorectal Surgery. USA: Informa.* 2009. P. 96-126.

ПРИЛОЖЕНИЯ

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

Иман СЛАУНИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава суппозитория для лечения проктологических заболеваний», руководитель квалификационной работы: Вита ГРИЦЕНКО, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: лекарственные субстанции: троксерутин, сухой экстракт софоры японской; вспомогательные вещества: компоненты суппозиторной основы.
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 – 5, рисунков – 7.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	20.05.2022 г.	20.05.2022 г.
II	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
III	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	18.02.2023	18.02.2023

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 литературных источников относительно особенностей протекания проктологических заболеваний и современных принципов их лечения. Перспективы применения растительных экстрактов в сочетании с троксерутином для лечения данной патологии. Оформление раздела 1.	сентябрь-декабрь 2022 г.	выполнено
2.	Определение объектов и методов исследования, их характеристика. Оформление раздела 2.	январь-февраль 2023 г.	выполнено
3.	Проведение анализа ассортимента лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, для лечения проктологических заболеваний. Выбор суппозиторной основы. Исследования структурно-механических и термогравиметрических свойств суппозиторий. Разработка состава и обоснование технологии производства суппозиторий. Оформление раздела 3.	февраль-апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Иман СЛАУНИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Вита ГРИЦЕНКО

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

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі заводської технології ліків			
Слауні Іман	Розробка складу супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань	Development of the composition of suppositories for the treatment of proctological diseases	проф. Гриценко В.І. проф. Шпичак О.С.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно, Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 113381 від « 15 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Слауні Іман, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань / Development of the composition of suppositories for the treatment of proctological diseases», 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

20%

2%

ОТЗЫВ

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

Иман СЛАУНИ

на тему: «Разработка состава суппозиториев для лечения проктологических заболеваний»

Актуальность темы. На современном этапе развития медицины лечение и профилактика проктологических заболеваний является одной из важных проблем. Данные статистических исследований свидетельствуют о значительной распространенности заболеваний прямой кишки, причем в последнее время наблюдается активная тенденция к увеличению их количества. Наиболее распространенные проктологические заболевания – геморрой, анальные трещины, проктиты, парапроктиты. Мужчины и женщины страдают этими заболеваниями в равной степени.

Значительную популярность в последнее время приобретают активные вещества растительного происхождения, которые выступают носителями целого комплекса ценных биологически активных соединений, что позволяет применять препараты на их основе длительный период без существенных негативных эффектов.

Наиболее оптимальной формой для терапии проктологических заболеваний являются суппозитории. Таким образом, актуальным является разработка состава суппозиториев с троксерутином и сухим экстрактом софоры японской и проведение его углубленных исследований.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании анализа данных литературы автором выбраны активные фармацевтические ингредиенты – троксерутин и сухой экстракт софоры японской. В ходе проведения фармако-технологических исследований

подобрана суппозиторная основа, разработан состав и обоснована технология суппозиторий для лечения проктологических заболеваний.

Оценка работы. Успешное решение задач 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 Иман СЛАУНИ отвечает всем требованиям, выдвигаемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ Вита ГРИЦЕНКО

«05» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Иман СЛАУНИ

на тему: «Разработка состава суппозитория для лечения проктологических заболеваний».

Актуальность темы. На современном этапе развития медицины лечение и профилактика проктологических заболеваний является одной из важных проблем. Консервативные методы лечения в сочетании с диетой, использованием суппозитория обеспечивают значительный лечебный эффект. В последнее время в проктологической практике находят широкое применение препараты, в состав которых входят масло шиповника, облепиховое масло, экстракт листьев алоэ. Они используются при анальных трещинах, островоспалительных явлениях, эрозиях и оказывают противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Теоретический уровень работы. Автором изучены и проработаны методики проведения фармако-технологических исследований, показан надлежащий уровень владения теоретическими положениями и темой работы. Подобран состав основы и необходимых вспомогательных веществ для разработки состава суппозитория. Материал изложен логично и последовательно.

Предложения автора по теме исследования. В результате проведенных исследований автором работы предложен состав активных ингредиентов и вспомогательных веществ, обоснована технология суппозитория и приведено описание стадий технологического процесса их изготовления.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании результатов проведенных фармако-технологических исследований автором разработан состав и обоснована технология производства суппозитория для лечения проктологических заболеваний. 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 Иман СЛАУНИ по результатам исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

проф. Олег ШПИЧАК

«10» апреля 2023 г.

**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(4,10і)-4 Іман СЛАУНІ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань». (Керівник: д.фарм.н., професор Віта ГРИЦЕНКО).

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

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян групи Фм18(4,10і)-4 Іман СЛАУНІ на тему: «Розробка складу супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

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

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Розробка складу супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Іман СЛАУНІ у процесі роботи розглянула сучасні підходи до лікування проктологічних захворювань, провела аналіз асортименту препаратів для терапії даного захворювання та обґрунтувала доцільність створення нового лікарського засобу у формі супозиторіїв. Автором розроблено склад і обґрунтовано технологію одержання супозиторіїв. Іман СЛАУНІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Віта ГРИЦЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Іман СЛАУНІ 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

_____ /

/