

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗАЙЧЕНКО ВОЛОДИМИР СЕРГІЙОВИЧ

УДК 615.454.2.014.21:615.322:615.276:616.65

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ РЕКТАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ З ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛОМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
Державне підприємство «Державний науковий центр
лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків,
ст.н.с., в.о. директора лабораторії фітохімії і технології
готових лікарських засобів;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ,
в.о. завідувача кафедри аптечної та промислової
технології ліків.

Захист дисертації відбудеться "___" _____ 2019 р. о ___ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий "___" _____ 2019 р.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. До найбільш поширених урологічних захворювань у чоловіків належать простатит і доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). За даними світової статистики, на ДГПЗ хворіють 30-45 % чоловіків, в Україні цей діагноз має кожен третій чоловік до 50 років і кожен другий після 50 років. За останні 20 років захворюваність на простатит зросла вдвічі і діагностується у понад 80 % статевозрілих чоловіків, з яких приблизно 30 % у віковій категорії від 20 до 40 років.

Вищезазначені патології позначаються не тільки на фізичному, але і на психологічному здоров'ї пацієнтів, негативно впливають на якість життя хворих взагалі. Тому актуальним напрямом залишається розробка сучасних і ефективних схем лікування і, відповідно, створення нових, ефективних препаратів із найменшою вірогідністю побічних дій.

Завдяки досягненням сучасної медицини лікування доброякісних захворювань передміхурової залози (ДЗПЗ) перестало бути проблемою, що не можна вирішити. Схеми їх лікування передбачають застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп: антибіотики, протизапальні, α -адреноблокатори, спазмолітики, препарати, призначені для поліпшення кровообігу, та ін.

Істотну роль у комплексному лікуванні, а також у профілактиці ДЗПЗ відіграють лікарські засоби (ЛЗ), що містять у своєму складі біологічно активні речовини природного походження. До них відноситься індол-3-карбінол, який має антиоксидантну, антиферментну та гормоноподібну дію. Перспективним напрямком при лікуванні цих захворювань є поєднання індол-3-карбінолу з нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ) – мелоксикамом, що дозволить одночасно впливати на різні ланки патогенезу зазначених захворювань та чинити полівалентну фармакологічну дію на організм хворого.

На сьогоднішній день для лікування простатиту і ДГПЗ використовуються готові лікарські засоби (ГЛЗ) у формі капсул, таблеток, супозиторіїв тощо. Оптимальною лікарською формою для лікування цих патологій є супозиторії, головними перевагами яких є: швидка доставка активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до запаленого органа; виключення впливу ЛЗ на шлунок і печінку, що усуває можливість прояву небажаного токсичного ефекту.

Отже, актуальним завданням є розробка нового ефективного та безпечного препарату у формі ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом та мелоксикамом для лікування ДГПЗ і простатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 6 від 26.02.2016 р.), тема дисертаційної роботи з уточненнями затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 12 від 28.09.2018 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка складу, технології та

методів контролю якості комбінованих ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом для лікування ДЗПЗ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- дослідити й узагальнити дані стосовно етіопатогенетичних факторів ДЗПЗ із визначенням основних аспектів їх лікування;
- провести аналіз ринку препаратів для терапії ДЗПЗ із метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняного виробника;
- провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні та структурно-механічні дослідження АФІ і допоміжних речовин;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад супозиторіїв комплексної дії;
- розробити раціональну технологію комбінованих ректальних супозиторіїв;
- вивчити стабільність запропонованого препарату в процесі зберігання й установити термін придатності;
- провести фармакологічні та мікробіологічні дослідження розробленого лікарського препарату;
- розробити проекти технологічного регламенту (ТР) і методик контролю якості (МКЯ) на супозиторії під умовною назвою «Індоксам» та апробувати їх у промислових умовах.

Об'єкт дослідження: ректальні супозиторії; АФІ: індол-3-карбінол, мелоксикам; допоміжні речовини: супозиторні основи – твердий жир, сплав ПЕО-1500 і ПЕО-400; поверхнево-активні речовини – Montanox 80 (полісорбат-80), Lanette SX (емульгатор №1), Cremophor RH-40 (ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія), Myverol 18-04K NF (моногліцериди дистильовані), лецитин соєвий.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості нового ЛЗ у формі ректальних супозиторіїв із використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних методів дослідження, а також розробка проектів науково-технічної документації.

Методи дослідження. У роботі були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд), фізико-хімічні (кристалографічні властивості порошків, розчинність, термогравіметричний аналіз, рН), фармакотехнологічні (стійкість супозиторіїв до руйнування, розпадання, однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ), структурно-механічні (реологічні), біофармацевтичні (осмотична активність), мікробіологічні (антимікробна активність та мікробіологічна чистота), кількісний і якісний аналіз АФІ (високоєфективна рідинна хроматографія), фармакологічні (вивчення гострої токсичності та специфічної дії). Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію препарату

під умовною назвою «Індоксам» із комбінацією індол-3-карбінолу та мелоксикаму у формі ректальних супозиторіїв.

Обґрунтовано спосіб уведення індол-3-карбінолу та мелоксикаму в поліетиленоксидну основу. Визначено умови проведення технологічного процесу.

Розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту АФІ в готовій лікарській формі методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Установлено показники якості ГЛЗ, які внесені до проекту МКЯ.

Визначено термін і умови зберігання препарату – 2 роки при температурі 5 ± 3 °С у первинному пакованні (плівка полівінілхлоридна світлозахисна з фольгою алюмінієвою).

Для супозиторіїв «Індоксам» вперше встановлено простатопротекторну та антимікробну активність.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 134165 від 10.05.2019 р. «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози» та подано заявку на отримання патенту України на винахід № а 2018 10112 від 10.10.2018 р.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено новий комбінований лікарський препарат під умовною назвою «Індоксам» у вигляді ректальних супозиторіїв. Технологію розробленого ЛЗ апробовано у промислових умовах на базі ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт від 24.09.2018 р.). Розроблено проекти МКЯ і ТР на виробництво супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам».

Результати дисертаційної роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.05.2018 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 07.09.2018 р.); кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 12.09.2018 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 08.10.2018 р.); кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (акт впровадження від 28.01.2019 р.); кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 05.02.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо автором проведено інформаційний пошук та узагальнено дані літературних джерел із досліджуваної проблеми. На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень особисто автором розроблено склад, технологію та проект МКЯ ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам».

Результати експериментальних досліджень та висновки статистично оброблено і систематизовано.

Персональний внесок дисертанта в усіх опублікованих працях зі співавторами (О. А. Рубан, Г. В. Зайченко, О. М. Євтушенко, В. С. Кисличенко, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіною, К. Г. Жемеровою, Т. Б. Равшановим, В. А. Ханіним, О. Я. Міщенко,

О. Л. Халєєвою, Н. О. Горчаковою, О. С. Сініциною) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Рубан О. А. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної», Харків, 2009; Зайченко Г. В. «Фармакологічне обґрунтування створення нового коректора репродуктивних функцій на основі глюкозаміну гідрохлориду», Одеса, 2010; Євтушенко О. М. «Управління галузевими ризиками на етапах реалізації та споживання лікарських засобів», Харків, 2011; Кисличенко В. С. «Фармакогностичне вивчення представників родини агрусові, бруслинні, ранникові і розробка на їх основі лікарських засобів», Харків, 1999; Маслій Ю. С. «Розробка складу та технології стоматологічних лікувальних дисків для знеболювання твердих тканин зубів», Харків, 2008; Гербіна Н. А. «Обґрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з діакамфом і сукцифенатом для лікування проктологічних захворювань», Харків, 2010; Жемерова К. Г. «Розробка та стандартизація складу і мікробіологічних методик контролю якості комбінованого крему антимікробної дії», Харків, 2006; Ханін В. А. «Похідні імідазоліну як інгібітори кислих середовищ», Харків, 1994; Міщенко О. Я. «Фармакологічна активність і механізми дії нового класу адаптогенів на основі продуктів бджільництва і бурштинової кислоти», Харків, 2010; Халєєва О. Л. «Розробка складу, технології та методів оцінки якості комбінованої мазі антимікотичної дії», Харків, 1997; Горчакова Н. О. «Фармакологические аспекты комплексообразования кардиотропных средств с катионами биометаллов», Київ, 1986; Сініцина О. С. «Фармакологічне дослідження нових вагінальних лікарських форм для корекції гіпоестрогенових станів», Харків, 2016.

Визначення мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: VIII з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016), III науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту» (Харків, 2016), XXIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2016), Республіканській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016), III Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017), XIV Міжрегіональній науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Старобільськ, 2017), II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2018), XIII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018); 18-му Світовому конгресі з основної та клінічної фармакології (Киото, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, а саме: 8 статей у наукових виданнях, з них 3 – у наукових фахових виданнях України і 3 – у виданнях, внесених до наукометричної бази Scopus, 1 патент України на корисну модель, 1 заявка на отримання патенту України на винахід і 10 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 154 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 25 таблицями та 28 рисунками. Список використаних джерел містить 214 найменувань, з них 121 кирилицею та 93 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету й основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів і особистий внесок дисертанта, надано відомості щодо упровадження та апробації результатів роботи, а також обсяг і структуру дисертації.

У **першому розділі «Сучасні аспекти терапії доброякісних захворювань передміхурової залози»** проведено аналіз даних літератури, на підставі якого встановлено значну поширеність ДЗПЗ, а саме гіперплазії передміхурової залози і простатиту, серед населення України, що негативно впливає на якість життя та репродуктивний потенціал чоловіків. Узагальнено етіопатогенетичні фактори ДЗПЗ та визначено головні напрямки їх фармакотерапії. Проаналізовано основні групи простатопротекторів та встановлено обмежену номенклатуру вітчизняних ЛЗ у формі ректальних супозиторіїв, які мають суттєві клінічні переваги перед іншими лікарськими формами. Розглянуто технологічні аспекти виробництва супозиторіїв з урахуванням сучасних видів основ та обладнання й встановлено можливі напрями їх удосконалення.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження»** обґрунтовано доцільність використання в складі ЛЗ для лікування ДЗПЗ компонентів природного походження, зокрема субстанції індол-3-карбінолу, та НПЗЗ – мелоксикаму, оптимальну концентрацію яких обрано на підставі даних літератури. Обґрунтовано методологію створення ректальних супозиторіїв комбінованого складу, наведено властивості об'єктів дослідження – АФІ та допоміжних речовин. Визначено методи дослідження, необхідні для розробки складу і технології комбінованих супозиторіїв та контролю їх якості.

У **третьому розділі «Розробка складу та технології супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози»** досліджено структуру і тенденції розвитку українського ринку ЛЗ для профілактики та лікування ДЗПЗ, за результатами яких встановлено імпортозалежність асортименту препаратів даного напрямку. У ході дослідження з'ясовано, що фармацевтичний ринок має відносно незначний асортимент вітчизняних комбінованих ЛЗ для лікування захворювань передміхурової залози, які мають у своєму складі лікарську рослинну сировину. Тому його розширення за рахунок нових препаратів вітчизняного виробництва є актуальним для фармацевтичної науки і практики. Наведено результати експериментальних досліджень з обґрунтування способу введення АФІ у

супозиторну основу, вибору допоміжних речовин та їх кількості, а також результати розробки складу і технології супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам».

Як відомо, вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій має важливе значення в процесі створення високоефективних лікарських препаратів і безпосередньо впливає на параметри технологічного процесу. Тому першим етапом нашої роботи стало вивчення кристалографічних характеристик АФІ (рис. 1).

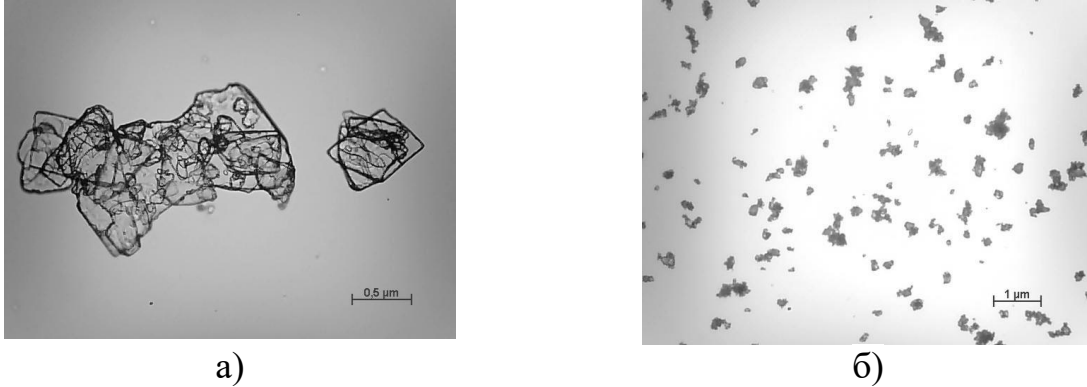


Рис. 1 Мікроскопічний аналіз порошків субстанцій: а) індол-3-карбінол; б) мелоксикам

Отримані результати (рис. 1) показали, що частинки індол-3-карбінолу являють собою прозорі пластинки з гладкою поверхнею і нерівними краями; цілі частинки схильні до агломерації з утворенням нашарувань із власних уламків (розмір цілих частинок і їх уламків коливається від 0,5 до 2 мкм, фактор форми – 0,6); а мелоксикам являє собою порошок з частинками овальної форми розміром 0,01-0,02 мкм; частинки схильні до утворення конгломератів до 0,4 мкм невизначеної форми (у загальній масі домінує фракція частинок із лінійним розміром 0,2 мкм і фактором форми 0,7).

Оскільки важливим етапом при розробці ЛЗ у формі супозиторіїв є вибір способу уведення АФІ в основу, тому нами мікроскопічним методом була досліджена розчинність індол-3-карбінолу і мелоксикаму в різних розчинниках (1:1): воді очищеній, олії персиковій, пропіленгліколі (ПГ), поліетиленоксиді-400 (ПЕО-400), твіні-80 (Montanox 80), спирті етиловому 96 %.

Результати дослідження показали, що індол-3-карбінол не розчинний у воді й олії персиковій. Додавання ПГ і спирту етилового сприяє зменшенню лінійних розмірів частинок індол-3-карбінолу до 0,1 мкм. У ПЕО-400 і Montanox 80 субстанція легко піддається дії розчинника, в полі зору простежується швидка зміна лінійних розмірів частинок порошку, а після 10 хв спостерігаються поодинокі частинки з розміром близько 0,01 мкм.

Отримані результати розчинності мелоксикаму свідчать, що речовина повністю не розчиняється в усіх досліджуваних розчинниках. Розчинність мелоксикаму зменшується в ряду ПЕО-400 > Montanox 80 > спирт етиловий > ПГ > вода > олія. Додавання води й олії не спричиняє зміни лінійних розмірів частинок, хоча при контакті з олією зменшується агломерація частинок порошку. У зразку з етанолом у полі зору спостерігаються частинки розміром 0,01-0,2 мкм, із рівномірним розподілом по всьому об'єму і зміною зовнішнього вигляду за рахунок змочуваності. У зразках із Montanox 80 і ПЕО-400 спостерігається зменшення

розміру частинок мелоксикаму до 0,01-0,05 мкм.

Отже, згідно з отриманими результатами раціональними розчинниками для досліджуваних АФІ є ПЕО-400 і Montanox 80.

Враховуючи біофармацевтичні аспекти, оптимальним є уведення діючої речовини до складу лікарської форми в максимально диспергованому стані. Тому було вивчено поведінку мелоксикаму при його подрібненні в цих розчинниках і їх суміші у співвідношенні 1:1. Результати мікрофотозйомки наведено на рис. 2.

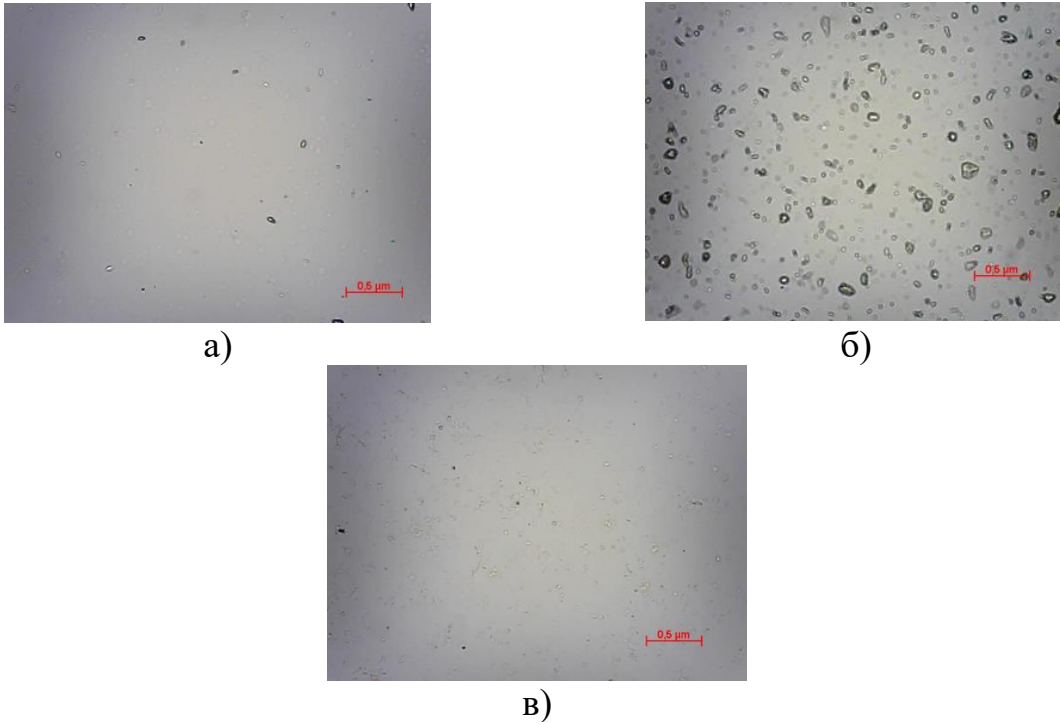


Рис. 2 Мікрофотозйомка мелоксикаму в середовищі: а) ПЕО-400; б) Montanox 80; в) суміші ПЕО-400 і Montanox 80 (1:1)

Результати досліджень (рис. 2) показали, що при подрібненні мелоксикаму в середовищі ПЕО-400 відбувається добре розчинення його частинок – спостерігаються поодинокі прозорі частинки з розміром до 0,1 мкм. Після подрібнення мелоксикаму в Montanox 80 спостерігається однорідний розподіл частинок по всьому об'єму розчинника без зменшення лінійного розміру. Подрібнення речовини в суміші ПЕО-400 і Montanox 80 приводить до зменшення розміру частинок і рівномірного їх розподілу – в полі зору спостерігаються поодинокі частинки з розміром 0,01 мкм.

Отже, в результаті проведених досліджень було встановлено, що індол-3-карбінол раціонально вводити до складу супозиторіїв у вигляді розчину, а мелоксикам у вигляді суспензії в ПЕО-400. При приготуванні концентрату раціональним є додавання Montanox 80 для збільшення змочуваності і, як наслідок, зменшення лінійних розмірів мелоксикаму в складі суспензії.

На ефективність ректальних супозиторіїв поряд з іншими фармацевтичними факторами істотно впливає природа супозиторної основи, оскільки склад і властивості її компонентів обумовлюють різний ступінь усмоктування АФІ та швидкість настання фармакологічного ефекту. Вибір носія проводили шляхом фармакологічного дослідження ректальних супозиторіїв, що містили АФІ в

однакових дозах (мелоксикам – 7,5 мг, індол-3-карбінол – 200 мг) та були виготовлені на поліетиленоксидній та жировій основах. В експерименті використано 30 білих нелінійних самців щурів віком 5-6 міс. та масою тіла 200-220 г. Дослідження проведено на базі кафедри клінічної фармакології ПККСФ НФаУ сумісно з аспірантом Равшановим Т.Б. Як референтні препарати було обрано супозиторії з олією насіння гарбуза («Фітосвічки з олією гарбуза», ТУУ 24.5-31062507-037:2011, ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ», Україна) та супозиторії з мелоксикамом («Мелоксикам», серія 010516, Р/с UA/7390/01/01, ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна). Аналіз результатів фармакологічного дослідження свідчить, що супозиторії комбінованого складу з індол-3-карбінолом та мелоксикамом виявляють специфічну простатопротекторну дію на моделі скипидарного простатиту. Зразок супозиторіїв на ПЕО-основі виявляє більшу терапевтичну ефективність за сумарним рейтингом показників, ніж зразок на твердому жирі, що стало підґрунтям для вибору ПЕО-основи як більш раціонального носія для досліджуваних ректальних супозиторіїв.

При виборі співвідношення поліетиленоксидів у складі основи нами були приготовані зразки супозиторіїв з різною кількістю ПЕО-1500 і ПЕО-400 – (100 : 0), (95 : 5), (90 : 10), (80 : 20) та вивчені стійкість супозиторіїв до руйнування і час розпадання. Результати наведено на рис. 3.

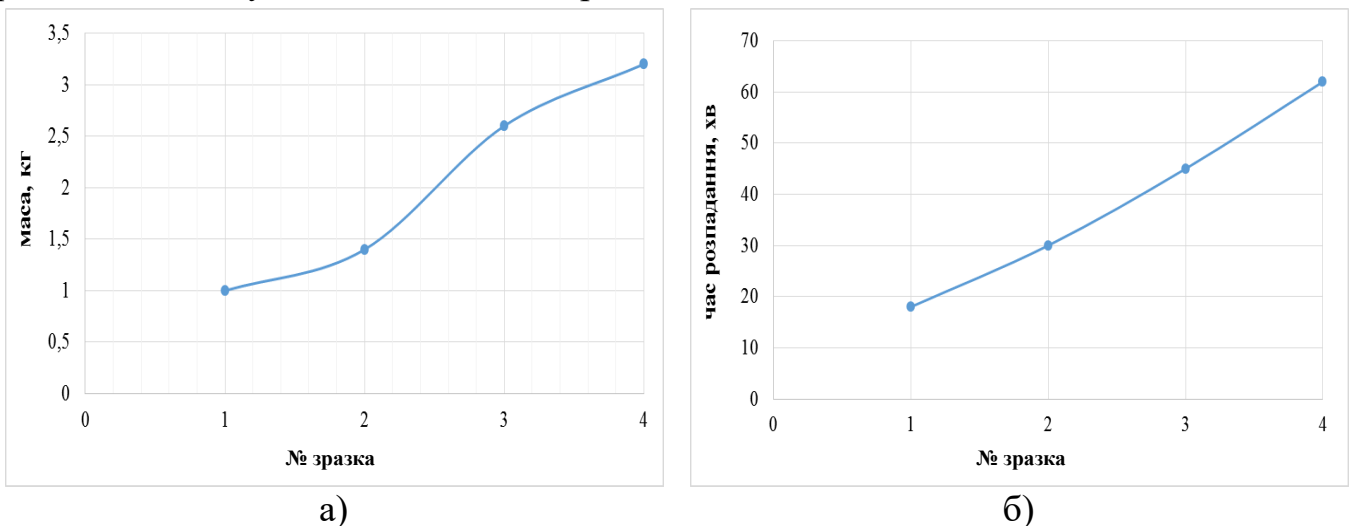


Рис. 3 Залежність стійкості до руйнування супозиторіїв (а) і часу їх розпадання (б) від співвідношення ПЕО-1500 та ПЕО-400: № 1 – 80 : 20; № 2 – 90 : 10; № 3 – 95 : 5; № 4 – 100 : 0

Із наведених результатів (рис. 3) встановлено, що стійкість супозиторіїв до руйнування та час розпадання зростає зі збільшенням концентрації формоутворювача ПЕО-1500. Проте необхідно відзначити, що зразки, виготовлені у співвідношенні 90 : 10 та 80 : 20, відповідають вимогам ДФУ за показником час розпадання, проте не забезпечують необхідної механічної стійкості супозиторіїв, що негативно може вплинути на їх споживацькі властивості. Досліджувані зразки № 3 та 4 є більш стійкими, оскільки стійкість до руйнування складала понад 1,5 кг. Однак час розпадання зразка № 4 перевищував допустимі норми згідно з ДФУ. Тобто, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що оптимальним співвідношенням ПЕО-1500 та ПЕО-400 є 95 : 5, що одночасно забезпечить

достатню твердість супозиторіїв, а з іншого боку – їх швидке розпадання та забезпечення фармакологічного ефекту.

Як відомо, поверхнево-активні речовини (ПАР) мають здатність знижувати осмотичну активність ЛЗ. Із метою вибору оптимальної ПАР були виготовлені супозиторії на поліетиленоксидній основі з додаванням Montanox 80, Lanette SX, Cremophor RH-40, Myverol 18-04K NF та лецитин соєвий у концентрації 3 % від загальної маси. Досліджували вплив ПАР на властивості модельних зразків супозиторіїв. Отримані результати дослідження наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Вплив ПАР на властивості модельних зразків супозиторіїв

Назва ПАР	Зовнішній вигляд	Показники якості		
		pH водного розчину	Час розпадання, хв	Стійкість до руйнування, кг
Montanox 80	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтогарячого кольору, зі слабким специфічним запахом, однорідні	$7,68 \pm 0,04$	43 ± 3	$3,0 \pm 0,1$
Lanette SX	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтогарячого кольору, зі слабким специфічним запахом, однорідні	$7,61 \pm 0,05$	$45 \pm 2,5$	$3,2 \pm 0,1$
Cremophor RH-40	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтогарячого кольору, зі слабким специфічним запахом, неоднорідні	$7,74 \pm 0,04$	62 ± 3	$3,5 \pm 0,1$
Myverol 18-04K NF	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтогарячого кольору, без специфічного запаху, неоднорідні	$7,36 \pm 0,06$	52 ± 3	$3,1 \pm 0,1$
Лецитин соєвий	Супозиторії торпедоподібної форми, глянцевої, жовтогарячого кольору, зі слабким специфічним запахом, однорідні	$7,65 \pm 0,05$	44 ± 3	$3,05 \pm 0,10$

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Наведені у табл. 1 дані свідчать, що всі модельні зразки відповідали показнику стійкості супозиторіїв до руйнування згідно вимог ДФУ. Супозиторії, які у своєму складі містили емульгатор Cremophor RH-40, не відповідали вимогам за такими показниками, як зовнішній вигляд та час розпадання. Відомо, що показник pH залежно від відділу прямої кишки при нормальному функціонуванні коливається від 7,3 до 8,7. Крім того, посилаючись на експериментальні дані науковців, при pH нижче 7,5 виникає ризик розкладання мелоксикаму з утворенням домішки 5-метил-2-амінотіазолу. Враховуючи це, супозиторії з Myverol 18-04K NF за показником pH та зовнішнім виглядом також були виключені нами з подальших досліджень. Отже

нами були відібрані модельні зразки супозиторіїв з Montanox 80, Lanette SX та лецитином соєвим.

Відомо, що одним із недоліків поліетиленоксидної основи є висока осмотична активність, яка може призвести до дегідратації клітин при контакті основи з ураженими запальними ділянками. Тому наступним етапом нашої роботи став остаточний вибір ПАР та визначення її кількості за показником впливу на гіперосмотичну властивість супозиторної основи.

При виборі ПАР досліджували зразки супозиторіїв без та з додаванням таких речовин, як Montanox 80, Lanette SX і лецитин соєвий у концентрації 3 %. Вивчення осмотичної активності проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з наступним визначенням маси зразка через рівні проміжки часу протягом 7 год. Результати досліджень наведено на рис. 4.

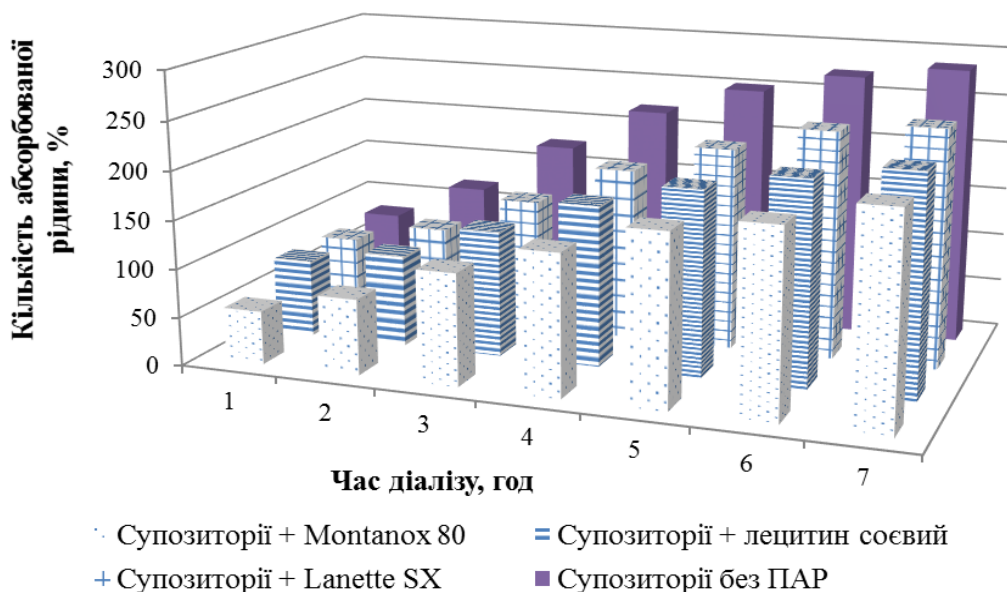


Рис. 4 Кінетика абсорбції води модельними зразками супозиторіїв різного складу

Проведеними дослідженнями було встановлено (рис. 4), що найменшу осмотичну активність має зразок, до складу якого було уведено Montanox 80 – кількість абсорбованої рідини склала 215 % за 7 год дослідження. Кількість абсорбованої рідини зразків з іншими ПАР (Lanette SX, лецитин соєвий) та без них була в межах 225-285 %. Тобто на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що для зменшення гіперосмотичних властивостей ПЕО-основи найбільш доцільним із досліджених ПАР є використання Montanox 80.

Наступним етапом наших досліджень став вибір оптимальної концентрації Montanox 80, необхідної для зниження осмотичної активності супозиторіїв. Для цього були виготовлені зразки з додаванням до ПЕО-основи Montanox 80 у кількості 1, 3, 5 і 7 %. Результати визначення осмотичної активності наведено на рис. 5.

Результати дослідження показали (рис. 5), що додавання Montanox 80 у концентрації 1 % майже не впливало на осмотичну активність основи – загальна кількість абсорбованої води за 7 год експерименту склала 250 %. Додавання Montanox 80 у концентраціях 3 і 5 % забезпечувало абсорбцію води майже на одному рівні – 215 і 200 % відповідно. Додавання Montanox 80 у концентрації 7 %

виявилось недоцільним, оскільки це призвело до втрати механічної стійкості супозиторіїв. На основі отриманих даних як ПАР обрано Montanox 80 у концентрації 3 %, що дозволило отримати найбільш агрегативно стійкі системи та забезпечило необхідну осмотичну активність супозиторіям, що розробляються.

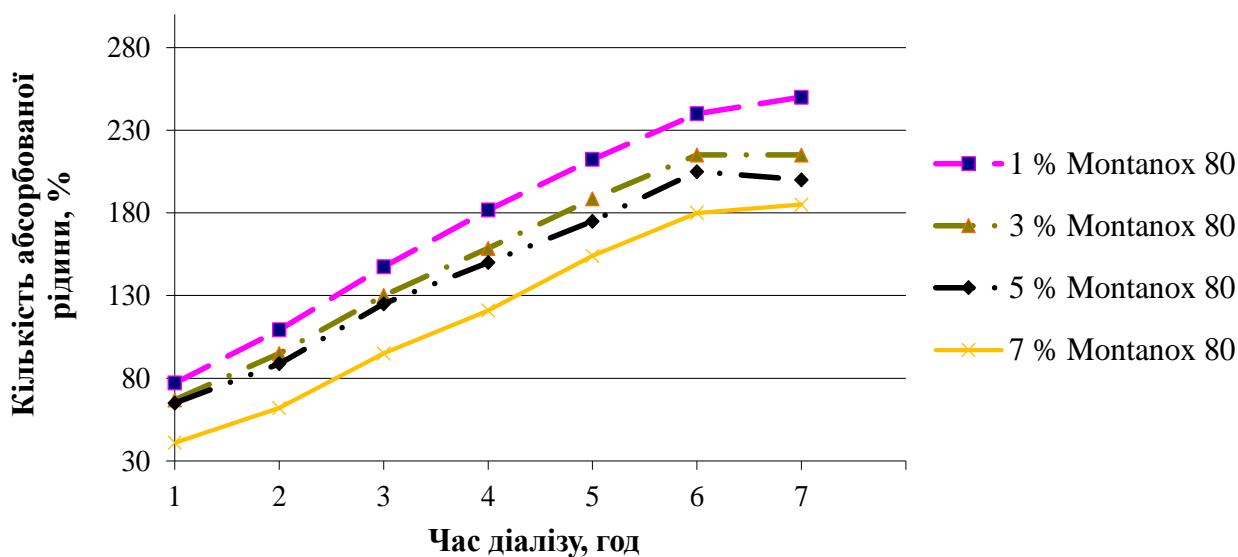


Рис. 5 Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу зразків із різним вмістом Montanox 80

Отже, враховуючи отримані результати органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень, нами було обґрунтовано склад ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам» для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

Склад на один супозиторій, г:

Індол-3-карбінол	– 0,2000
Мелоксикам	– 0,0075
Montanox 80	– 0,0900
ПЕО-1500 : ПЕО-400 (95 : 5)	– до 3,0 г

Для визначення оптимальної технології виготовлення препарату нами проведено дослідження температури розкладання АФІ, що дозволить визначити температурні режими приготування супозиторіїв і уведення діючих речовин в основу без небезпеки руйнування структури субстанцій та зміни їх фармакологічного ефекту. Дослідження проведено за допомогою термогравіметричного аналізу. Дериватограми субстанцій індол-3-карбінолу і мелоксикаму, а також повного складу супозиторіїв наведено на рис. 6 і 7.

Проведені дослідження термічної поведінки АФІ (рис. 6) дозволяють зробити висновок, що термічне перетворення субстанції індол-3-карбінолу починається з 95 °С, а мелоксикаму – з 257 °С. Це свідчить про термостабільність цих субстанцій при уведенні в супозиторну основу.

Дериватограма складу супозиторіїв (рис. 7) показала ідентичність теплових ефектів окремих АФІ, що свідчить про відсутність фізико-хімічної взаємодії між компонентами ректального ЛЗ.

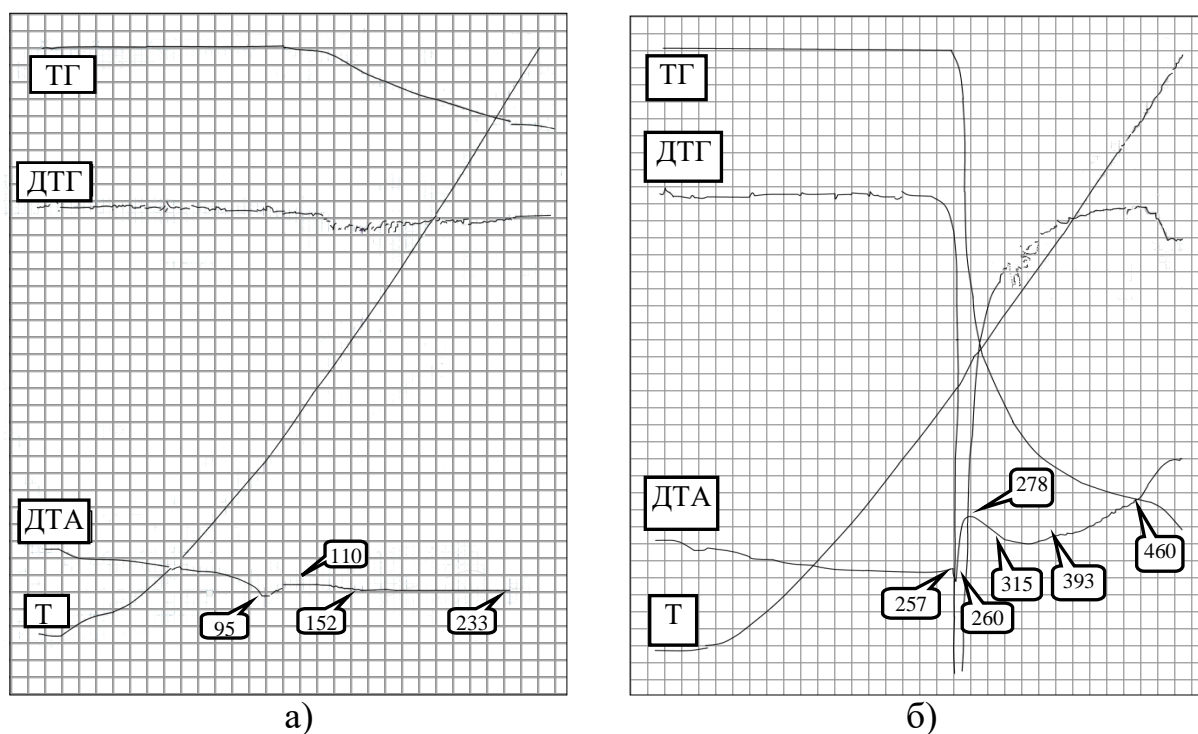


Рис. 6 Дериватограма субстанцій: а) індол-3-карбінолу; б) мелоксикаму

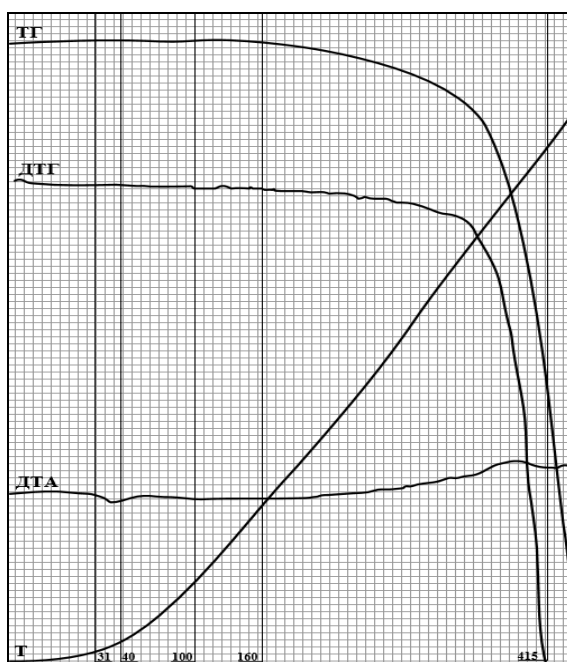


Рис. 7 Дериватограма супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам»

Вивчення структурно-механічних властивостей має важливе значення для оптимізації технологічного процесу виробництва цієї лікарської форми, оскільки під впливом механічної, теплової та інших дій супозиторії зазнають декілька видів деструкції, що може призвести до зміни їх початкових реологічних параметрів. Дослідження реологічних характеристик розроблених супозиторіїв проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» із коаксіальними циліндрами. Реологічну поведінку систем визначали в інтервалі температур від 45 до 60 °С, в якому супозиторна основа та супозиторна маса знаходилися у плинному стані. Результати наведено на рис. 8.

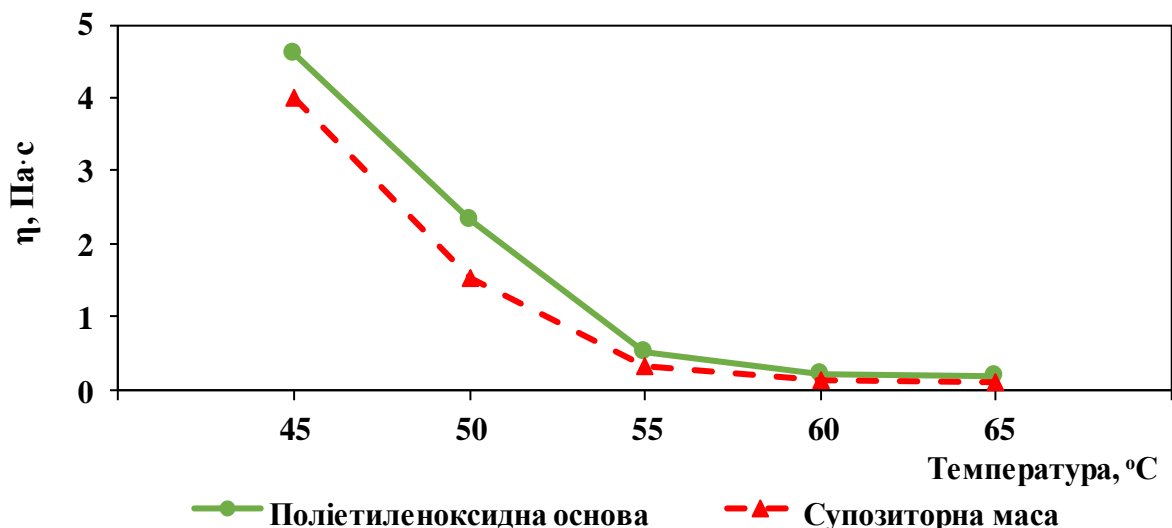


Рис. 8 Залежність структурної в'язкості поліетиленоксидної основи та супозиторної маси від температури при градієнті швидкості зсуву 27 c^{-1}

Результати реологічних досліджень (рис. 8) показали, що при підвищенні температури від 45 до 55 °C значення структурної в'язкості (η) супозиторної маси зменшилось майже у 9 разів. У цьому діапазоні температур система переходить у стан рідкого каламутного гелю. Подальше підвищення температури від 55 до 60 °C призводить до повного руйнування структури. При дослідженні поліетиленоксидної основи в діапазоні температур від 45 до 55 °C структурна в'язкість зменшилась більш ніж у 12 разів, а подальше підвищення температури також призводить до повного руйнування структури. При порівнянні структурної в'язкості супозиторної маси та поліетиленоксидної основи встановлено, що введення до складу супозиторіїв АФІ й емульгатора Montanox 80 призводить до незначного зниження реологічних показників.

Консистентні властивості супозиторних мас безпосередньо впливають на технологічні параметри процесу виготовлення ректальних супозиторіїв. Тому наступним етапом наших досліджень було визначення типу течії та наявності тиксотропних властивостей супозиторної маси. Визначали залежність напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r) і будували реограми (рис. 9).

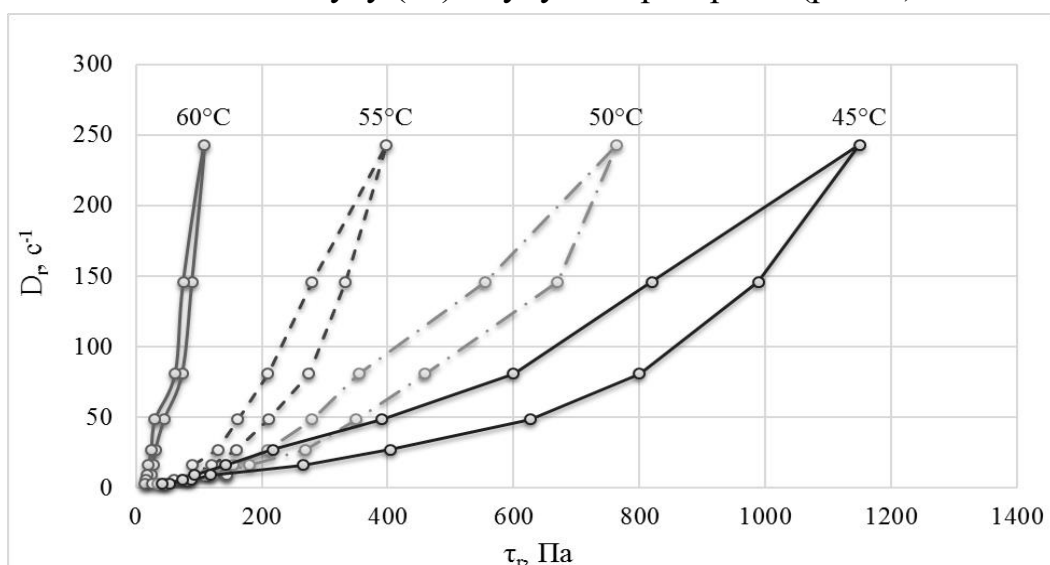


Рис. 9 Реограми плинності комбінованих супозиторіїв при різних температурах

Результати досліджень, наведені на рис. 9, свідчать про неньютонівський тип течії супозиторної системи. На реограмах висхідні та низхідні криві утворюють петлі гістерезису, наявність і площа яких свідчить про тиксотропність досліджуваного зразка. При температурі 60 °С супозиторна маса має дуже низьку в'язкість, що прискорюватиме седиментацію частинок АФІ в процесі виготовлення супозиторіїв. При температурі 45 °С утворюється маса з дуже високими значеннями структурної в'язкості, на що вказує велика площа петлі гістерезису, і це може призводити до певних труднощів при дозуванні. Діапазон температур 50-55 °С є найбільш оптимальним, оскільки при таких температурах система знаходиться у вигляді золь-гелю, що має оптимальну плинність і забезпечує виготовлення однорідної супозиторної маси, проходження її по трубопроводу та дозування у первинне пакування.

Технологічний процес отримання супозиторіїв «Індоксам» у промислових умовах складається із 8 стадій: 1. Підготовка сировини; 2. Розчинення індол-3-карбінолу; 3. Суспендування мелоксикаму; 4. Приготування супозиторної основи; 5. Уведення діючих речовин в основу та гомогенізація супозиторної маси; 6. Розлив супозиторіїв; 7. Пакування супозиторіїв у пачки; 8. Пакування пачок у коробки.

Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Індоксам» наведена на рис. 10.

У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості ректальних супозиторіїв «Індоксам». Вивчення стабільності препарату» наведено основні показники якості ректальних супозиторіїв «Індоксам», опрацьовані відповідно до вимог ДФУ, а саме: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, розпадання або розчинення, стійкість супозиторіїв до руйнування, рН, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Отримані результати були внесені до проекту МКЯ препарату «Індоксам».

Розробку методик якісного і кількісного визначення АФІ у препараті «Індоксам» проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом к. техн. н., доц. В. А. Ханіна з використанням методу вискоефективної рідинної хроматографії з градієнтним режимом елюювання. Типова хроматограма виявлених речовин наведена на рис. 11.

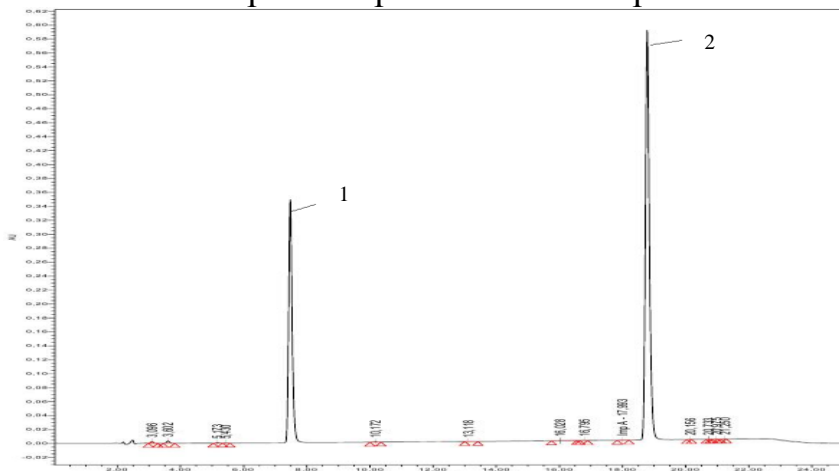


Рис. 11 Хроматограма випробовуваного розчину: 1 – мелоксикам; 2 – індол-3-карбінол

Установлено, що обрані умови хроматографування дозволяють не тільки кількісно визначати досліджувані речовини в готовій лікарській формі, а й

оцінювати однорідність їх розподілу в лікарській формі.

При проведенні випробування на мікробіологічну чистоту супозиторіїв «Індоксам» установлено, що загальна кількість бактерій та грибів не перевищувала допустимі норми згідно з ДФУ.

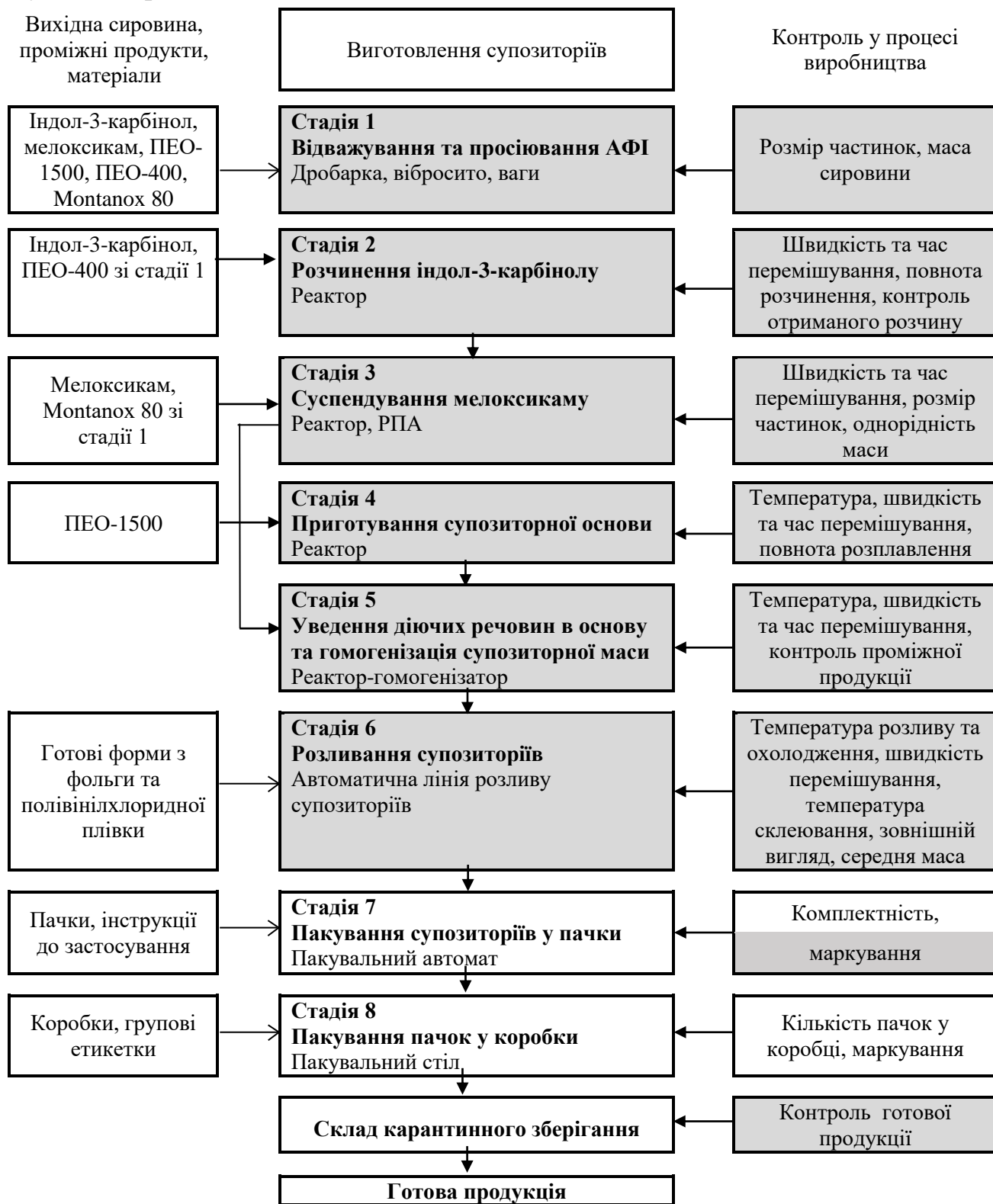


Рис. 10 Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Індоксам»

Вивчено стабільність досліджуваних супозиторіїв при двох температурних режимах та установлено рекомендований термін зберігання – 2 роки при

температурі 5 ± 3 °С. Упродовж 27 місяців зберігання доведена відсутність змін реологічних параметрів у розробленому препараті, що свідчить про стабільність цієї структурованої системи. Також вивчено осмотичні властивості супозиторіїв «Індоксам» та встановлено їх помірну осмотичну активність, що не чинитиме дегідратаційного впливу на слизову оболонку прямої кишки.

У п'ятому розділі «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження ректальних супозиторіїв під умовною назвою “Індоксам”» наведено результати мікробіологічного і токсикологічного досліджень та специфічної активності супозиторіїв «Індоксам». Мікробіологічні дослідження були проведені к. фармац. н., провідним науковим співробітником ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (Харків, Україна) К. Г. Жемеровою. Супозиторії з комбінацією АФІ індол-3-карбінолу і мелоксикаму володіють вираженою антибактеріальною по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій та антифунгальною дією. Фармакологічні дослідження проведено на базі кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ сумісно з аспірантом Т. Б. Равшановим. Доведено, що супозиторії зазначеного складу позитивно впливають на стан передміхурової залози, ефективно гальмують запальний процес, демонструють виражену простатопротекторну дію, не виявляють токсичного ефекту і придатні для тривалого використання в терапії доброякісних захворювань передміхурової залози.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад, розроблено технологію та МКЯ нового комбінованого препарату у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам» для лікування ДЗПЗ.

1. Результати аналізу асортименту препаратів для лікування ДЗПЗ свідчать про перевагу ЛЗ синтетичного походження закордонного виробництва на українському фармацевтичному ринку. Крім того, ринок має відносно незначний асортимент вітчизняних комплексних препаратів, що мають у своєму складі рослинну сировину, тому розробка та впровадження нових лікарських засобів є перспективним напрямком розвитку фармацевтичної технології.

2. На підставі проведених органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад і розроблено раціональну технологію виробництва комбінованих ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам», які містять як АФІ індол-3-карбінол та мелоксикам у концентрації 200 мг і 7,5 мг, відповідно, і можуть застосовуватися для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

3. На основі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі супозиторіїв: ПЕО-основа у співвідношенні ПЕО-1500 : ПЕО-400 – 95 : 5 та ПАР – Montanox 80 у концентрації 3 %.

4. Проведений термогравіметричний аналіз АФІ та супозиторіїв «Індоксам» установив термостабільність субстанцій і відсутність хімічної взаємодії між компонентами у складі ректального ЛЗ. За реологічними характеристиками

визначено тиксотропність системи та оптимальну температуру розливання лікарської форми – 50-55 °С, що забезпечує отримання однорідних супозиторіїв.

5. Досліджено основні показники якості супозиторіїв на гідрофільній основі, а саме: опис, ідентифікація, однорідність, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розпадання, стійкість супозиторіїв до руйнування, рН, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Розроблено методику якісного і кількісного визначення АФІ у їх складі методом вискоєфективної рідинної хроматографії з градієнтним режимом елюювання. Вивчено стабільність супозиторіїв та встановлено рекомендований термін їх зберігання – 2 роки при температурі 5 ± 3 °С.

6. Доведено протимікробну та антифунгальну активність супозиторіїв «Індоксам» по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichiacoli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*. Встановлено протизапальну і простатопротекторну дію препарату на моделі скипидарного простатиту, що дозволяє їх використовувати в терапії ДЗПЗ.

7. Розроблено проекти МКЯ і ТР на виробництво комбінованих ректальних супозиторіїв «Індоксам», які апробовані в промислових умовах ПрАТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 24.09.2018 р.).

8. Фрагменти роботи упроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних / медичних закладів вищої освіти України III і IV рівнів акредитації.

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті

1. Зайченко В. С., Євтушенко О. М., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Равшанов Т. Б. Аналіз ринку препаратів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняного виробника. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 53–61. (Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

2. Zaychenko V. S., Ruban O. A., Masliy Ju. S., Gerbina N. A. Justification for the Composition and Method of Active Pharmaceutical Ingredients Administration at the Development of Suppositories for the Treatment of Benign Prostate Gland Diseases. *Asian Journal of Pharmaceutics*. Apr-Jun 2017. Vol. 11 (2). P. 129–134. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

3. Zaychenko V. S., Ruban O. A., Masliy Ju. S., Gerbina N. A. Justification of surface-active substances choice in composition of suppositories for treatment of benign diseases of prostate gland. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 6 (53). С. 4–8. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. Zaychenko V., Ruban O., Maslii Yu., Gerbina N. Physico-chemical and pharmaco-technological research at a substantiation of rational composition and technology of suppositories «Indoxam». *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical*

Science». 2018. № 5 (15). Р. 17–23. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

5. Zaychenko V. S., Zhemerova K. G., Ruban O. A., Masliy Ju. S., Gerbina N. A., Zaychenko G. V., Ravshanov T. B. Microbiological researches of rectal suppositories for the treatment of benign diseases of the prostate gland. *Journal of Pharmacy Research*. 2018. Vol. 12, Issue 3. P. 272–276. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

6. Zaychenko V.S., Ruban O.A., Khanin V.A., Kyslychenko V.S., Masliy Ju. S., Kutsenko S.A. Development of meloxicam and indole-3-carbinol quantification method in rectal suppositories for prevention and treatment of benign diseases of the prostate gland. *International Journal of Green Pharmacy*. Apr-Jun 2018. Vol. 12 (2). P. 129–135. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

7. Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В., Зайченко В. С., Рубан О. А. Фармакологічне дослідження супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози. *Web of Scholar*. August 2018. Vol. 1, № 8 (26). P. 51–57. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

8. Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Сініцина О. С., Зайченко В. С., Равшанов Т. Б. Фармакодинаміка і спектр дії індол-3-карбінолу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 3 (145). С. 30–38. (Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

Патенти

9. Зайченко В. С., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Гербіна Н. А., Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози: пат. 134165 України на корисну модель. № у 2018 10110 ; заявл. 10.10.2018 ; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь в проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

10. Зайченко В. С., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Гербіна Н. А., Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози: заявка а 2018 10112 на одержання патенту України на винахід від 10.10.2018. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь в проведенні досліджень та оформленні патентної заявки).

Тези

11. Зайченко В. С., Маслій Ю. С., Равшанов Т. Б., Рубан О. А. Актуальність створення ректальних супозиторіїв з екстрактом броколі. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 квіт. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 131–132.

12. Зайченко Г. В., Равшанов Т. Б., Зайченко В. С. Перспективні напрямки розвитку терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози лікарськими засобами рослинного походження. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII з'їзду фармацевтів України : у 2 т. м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. Т. 2. С. 41.

13. Ravshanov T. B., Zaychenko G. V., Ostashko V. F., Zaychenko V. S., Lytkin D. V. Prostate protective activity of broccoli extract. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student : in 2 vol. Kharkiv, April 21, 2016. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2016. Vol. 2. P. 72.

14. Мищенко О. Я., Зайченко В. С., Равшанов Т. Б., Халеева Е. Л. Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения ДГПЖ на фармацевтическом рынке Украины. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : матеріали Респуб. науч.-практ. конф., г. Ташкент, 17-18 нояб. 2016 г. Ташкент, 2016. С. 197–199.

15. Равшанов Т. Б., Зайченко Г. В., Мищенко О. Я., Зайченко В. С. Порівняльна оцінка експериментальних моделей простатитів. *Актуальні питання біології та медицини* : матеріали XIV Міжрегіон. наук. конф., м. Старобільськ, 22-23 груд. 2016 р. Старобільськ, 2017. С. 133–135.

16. Зайченко В. С., Рубан О. А. Обґрунтування вибору емульгатору у складі супозиторіїв з індол-3-карбінолом та мелоксикамом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 84.

17. Зайченко В. С., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Вивчення стабільності та визначення терміну придатності супозиторіїв для застосування в урології. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 213.

18. Зайченко В. С., Рубан Е. А., Гербина Н. А. Определение термостабильности активных фармацевтических ингредиентов суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы. *Медицинская наука: новые возможности* : матеріали XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 27 апр. 2018 г. Душанбе, 2018. С. 22.

19. Zaychenko G. V., Ruban O. A., Ravshanov T. B., Zaychenko V. S., Muzychko D. V. Pharmacological substantiation of development of suppositories with indole-3-carbinol and meloxicam for treatment of urologic diseases. *Pharmacology for the future* : Abstracts of 18th World congress of basic and clinical pharmacology, Japan, 1-6 July 2016. Japan : Kyoto International Conference Center, 2018.

20. Зайченко В. С., Рубан О. А., Гербіна Н. А., Маслій Ю. С. Обґрунтування технології виготовлення супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам». *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 26-28 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 78–79.

АНОТАЦІЯ

Зайченко В. С. Розробка складу та технології комбінованих ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2019.

Робота присвячена розробці нового вітчизняного препарату комбінованого складу з індол-3-карбінолом та мелоксикамом у формі ректальних супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

На підставі результатів органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень обґрунтовано склад допоміжних речовин супозиторіїв, а саме: ПЕО-основа у співвідношенні ПЕО-1500 : ПЕО-400 – 95 : 5 та ПАР – Montanox 80 у концентрації 3 %. Розроблено раціональну технологію супозиторіїв для лікування ДЗПЗ та досліджено їх основні показники якості.

Розроблено проекти ТР і МКЯ на препарат «Індоксам».

Ключові слова: доброякісні захворювання передміхурової залози, індол-3-карбінол, мелоксикам, поліетиленоксидна основа, Montanox 80, ректальні супозиторії, склад, технологія, стабільність, простатопротекторна дія, антимікробна активність.

АННОТАЦИЯ

Зайченко В. С. Разработка состава и технологии комбинированных ректальных суппозиторий с индол-3-карбинолом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2019.

Работа посвящена разработке нового отечественного препарата комбинированного состава с индол-3-карбинолом и мелоксикамом в форме ректальных суппозиторий для лечения доброкачественных заболеваний предстательной железы.

На основании результатов органолептических, физико-химических, фармако-технологических, структурно-механических, биофармацевтических и фармакологических исследований обоснован состав вспомогательных веществ суппозиторий, а именно: ПЭО-основа в соотношении ПЭО-1500 : ПЭО-400 – 95 : 5 и ПАВ – Montanox 80 в концентрации 3%. Разработана рациональная технология суппозиторий для лечения доброкачественных заболеваний предстательной железы и исследованы их основные показатели качества.

Разработаны проекты ТР и МКК на препарат «Индоксам».

Ключевые слова: доброкачественные заболевания предстательной железы, индол-3-карбинол, мелоксикам, полиетиленоксидная основа, Montanox 80, ректальные суппозитории, состав, технология, стабильность, простатопротекторное действие, антимикробная активность.

SUMMARY

Zaychenko V. S. Development of composition and technology of combined rectal suppositories with indole-3-carbinol. – Manuscript.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in specialty 15.00.01 «Drugs technology, organization of pharmacy and judicial pharmacy». – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2019.

The work is devoted to the development of a new combined domestic drug of indole-3-carbinol and meloxicam in the form of rectal suppositories for the treatment of benign prostatic diseases.

Perspectives of the use of the combination of indole-3-carbinol and meloxicam in the composition of rectal suppositories for the treatment of BPD, which can simultaneously affect various pathogenesis of these diseases, have a polyvalent pharmacological effect on the patient's body have been reviewed.

The results of theoretical and experimental researches on the choice of concentration of active pharmaceutical ingredients and auxiliary substances in the suppositories are given. Taking into account the results of microscopic analysis and solubility of indole-3-carbinol and meloxicam in various solvents, a rational way of administering APIs to the suppository mass has been determined. On the basis of physico-chemical and pharmacological studies, an optimal suppository basis was chosen and its rational composition was justified: PEO-1500 : PEO-400 as 95 : 5. Taking into account the results of surfactants influence on the organoleptic, physico-chemical, technological and osmotic properties of model suppository samples, an optimal emulsifier – Montanox 80 at a concentration of 3.0 % was selected, which allowed obtaining the most aggregatively stable systems and provided the necessary osmotic activity of the drug. The results of the development of the composition and technology of the preparation under the conditional name "Indoxam" are presented. Structural-mechanical properties of developed suppositories were investigated and their non-Newtonian type of flow and thixotropy have been confirmed. The optimum temperature range of suppository pouring has been established – 50-55 °C, which allowed obtaining a high-quality preparation in terms of homogeneity.

With the help of modern methods of analysis, techniques of selected APIs identification and quantification have been developed. It has been established that the developed method of high-performance liquid chromatography allows not only to quantify indole-3-carbinol and meloxicam in suppositories, but also to assess the homogeneity of their distribution. Validation of the developed methodology has been carried out, its suitability and repeatability for simultaneous quantitative determination of both meloxicam and indole-3-carbinol in the final dosage form have been proved.

Quality indicators of developed suppositories according to the requirements of the SPU have been determined: description, identification and quantitative content of API, homogeneity of dosage units, homogeneity of mass, homogeneity, pH, disintegration, stability of suppositories to fracture and MBP.

Based on the conducted studies, the stability of the developed suppositories has been proved and the shelf life of them was set to 2 years at a temperature of 8-15 °C, when stored in finished forms of foil and light protective polyvinylchloride film.

The study of microbiological purity of the drug showed compliance with the requirements of the SPU: 1 g of the preparation is allowed to have 1000 CFU of aerobic

microorganisms (TAMC) and 100 CFU of yeast and mold fungi (TYMC), while taking into account all the colonies of bacteria and fungi. The presence of *Escherichia coli* in 1.0 g of the drug is not allowed.

Based on microbiological studies, suppositories with a combination of indole-3-carbinol and meloxicam have a pronounced antibacterial effect in relation to gram-positive and gram-negative bacteria and antifungal action, which allows the use of "Indoxam" suppositories for the treatment of abacterial and bacterial forms of prostatitis.

By conducting preclinical pharmacological studies, it has been proved that suppositories of this composition have a positive effect on the state of the prostate gland, effectively inhibit the inflammatory process, show a pronounced prostate-protective action, have no toxic effect and are suitable for prolonged use.

For the first time on the basis of organoleptic, physico-chemical, pharmacotechnological, structural-mechanical, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological studies, the composition and technology of rectal suppositories "Indoxam" have been theoretically and experimentally substantiated. The TR and MQC projects have been developed and tested in the industrial conditions of PJSC "Lekhim-Kharkiv" (approval test certificate dated September 24, 2018).

Key words: benign prostatic diseases, indole-3-carbinol, meloxicam, polyethylene oxide base, Montanox 80, rectal suppositories, composition, technology, stability, prostoprotective action, antimicrobial activity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ГЛЗ – готовий лікарський засіб
ДГПЗ – гіпертрофія передміхурової залози
ДЗПЗ – доброякісні захворювання передміхурової залози
ДФУ – Державна фармакопея України
ЛЗ – лікарський засіб
МБЧ – мікробіологічна чистота
МКЯ – методики контролю якості
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НАМН – Національна академія медичних наук
НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПАР – поверхнево-активна речовина
ПГ – пропіленгліколь
ПЕО – поліетиленоксид(на)
ТР – технологічний регламент

Підписано до друку 23.05.2019. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Умов.-друк. арк. 0,9.
Тираж 100 пр. Зам. № 274516/3; 0 іна договірна.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 46: 2222222222328389 від 2: 030422; " 0
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057)78-17-137.
e-mail: bookfabrik@mail.ua