

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СУПОЗИТОРІЇВ З
ПРОКСИКАМОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-02б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна ОЛЕКСІЙЧЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки ІПКСФ, к.фарм.н.,
доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено результати розробки науково обґрунтованого складу супозиторіїв з піроксикамом для лікування проктологічних захворювань. Проведено визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей розробленого складу.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 51 сторінка, містить 3 таблиці, 10 рисунків, 52 джерела літератури, 1 додаток.

Ключові слова: супозиторії, піроксикам, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The paper presents the results of the development of a scientifically sound composition of suppositories with piroxicam for the treatment of proctological diseases. Determination of the optimal concentration of excipients, study of pharmaco-technological and biopharmaceutical properties of the developed composition.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, total work of 51 pages, contains 3 tables, 10 figures, 52 sources of literature, 1 addition.

Key words: suppositories, piroxicam, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	9
1.1. Проктологічні захворювання, їх етіологія та патогенез	9
1.2. Сучасні принципи терапії проктологічних захворювань	16
1.3. Біофармацевтичні вимоги до супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань	21
1.4. Аналіз ринку препаратів для лікування проктологічних захворювань	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	29
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	30
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	32
2.2. Методи досліджень	36
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	39
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	40
3.1. Дослідження кінетики вивільнення діючих речовин з супозиторних основ	40
3.2. Дослідження впливу поверхнево-активної речовини на осмотичні властивості супозиторної основи	46
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	50
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52
ДОДАТКИ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АНД – аналітична нормативна документація;
АТ – акціонерне товариство;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВАТ – відкрите акціонерне товариство;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;
ДР – допоміжна речовина;
ДФУ – Державна фармакопея України;
ЗАТ – закрите акціонерне товариство;
ЕКГ – електрокардіограма;
ЄФ – Європейська фармакопея;
ЄС – Європейський Союз;
МГД – моногліцерид дистильований;
М.м. – молекулярна маса;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби;
НТД – нормативно-технічна документація;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
ОД – одиниця дії;
ПАР – поверхнево-активна речовина;
ПАТ – публічне акціонерне товариство;
ПрАТ – приватне акціонерне товариство;
ПЕО – поліетиленоксид;
РФ – рухома фаза;
СП – спільне підприємство;
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю;
ТУ – технічні умови;
УФ – ультрафіолет;

ФС – фармакопейна стаття;

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок;

ФФ – фармацевтична фірма;

ф/ф– фармацевтична фабрика;

ШКТ - шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Широке розповсюдження проктологічних захворювань, постійне зростання їх числа та високий ризик розвитку небезпечних ускладнень зумовлюють важливість і актуальність проблеми створення нових високоєфективних лікарських препаратів для їх лікування [4, 9, 20].

За даними літератури провідне місце серед усіх проктологічних хвороб займають такі захворювання, як: геморой – 41,4%; проктити – 33,7%; хронічні коліти – 15,0%; анальні тріщини – 10,0%; доброякісні пухлини – 7,6% рис.1.1. [6, 20]

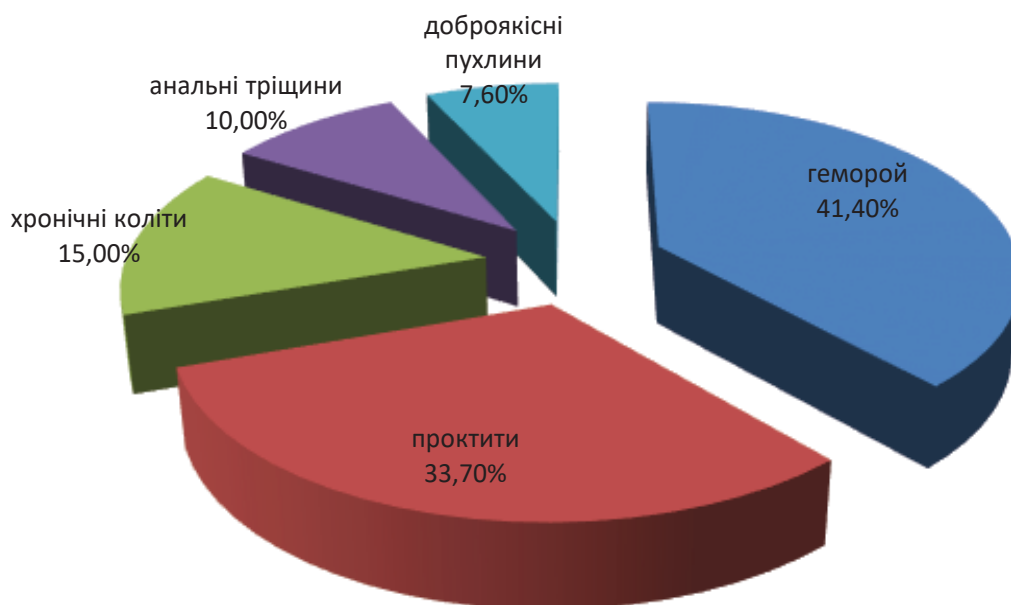


Рис. 1.1. Розподіл проктологічних захворювань

Медикаментозне лікування гострого і хронічного геморою, проктиту, а також анальної тріщини набуває все більшого значення. Цей факт пов'язаний зі значною розповсюдженістю цих захворювань у практиці колопроктолога та з небажанням хворого піддаватися хірургічному втручання. Нажаль, зараз немає досить надійного засобу, який би забезпечував повне одужання. Асортимент препаратів вітчизняного виробництва для місцевого лікування проктологічних захворювань досить обмежений [4, 23, 27, 39]. Лікарські

засоби, що зареєстровані на території України, мають однонаправлену фармакотерапевтичну дію, яка зводиться до симптоматичної терапії, не усувають основних причин захворювання: запалення, порушення репаративних процесів, стану та функцій слизових оболонок, а лише тимчасово поліпшують самопочуття.

Розвиток проктологічних захворювань супроводжується цілою низкою патологічних явищ (запалення, дегрануляція тканини, інфікування патогенними мікроорганізмами, біль, підвищення локальної температури, ламкість судин та ін.) [17, 29, 31]. Тому лікування проктологічних захворювань вимагає комплексного підходу, зокрема використання засобів, що мають в своєму складі декілька діючих речовин, які б впливали на різні чинники захворювання, потенціювали дію одна одної, та тим самим могли застосовуватися в меншій концентрації [1].

Виходячи з наведеного слід зазначити, що проблема створення комплексного препарату для лікування проктологічних захворювань, а саме проктиту, геморою та анальної тріщини, який мав би протизапальну, репаративну, антибактеріальну, місцевоанестезуючу терапевтичні дії є важливою та актуальною. Розробка та впровадження у виробництво такого препарату дозволить підвищити ефективність лікування проктологічних захворювань та розширити асортимент вітчизняних препаратів для застосування в проктології.

Мета дослідження. Метою роботи є дослідження фармако-технологічних, біофармацевтичних властивостей супозиторіїв з піроксикамом та розробка науково обґрунтованого складу супозиторіїв комплексної дії для застосування в проктології.

Завдання дослідження. Провести аналіз літератури з питань медикаментозного лікування проктологічних захворювань. Провести комплексні фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату.

Об'єкт дослідження. Супозиторні основи, субстанції декспантенолу, піроксикаму, анестезину, супозиторії комбінованої дії.

Предмет дослідження. Визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі задач були використані загальноприйняті фармако-технологіні (вивчення осмотичної активності), математичні (статистична обробка результатів), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин) методи дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексних біофармацевтичних та фармако-технологічних досліджень розроблено оптимальний склад ректальних супозиторіїв для лікування таких проктологічних захворювань, як проктит, геморої та анальна тріщина.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

1. Олексійченко А. А., Безрукавий Є. А. Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на осмотичні властивості супозиторіїв // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць X Міжнародної науково-практичної конференції (10-11 листопада 2022 р.), випуск 1. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 185.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 3 таблицями та 10 рисунками.

Список використаної літератури містить 52 джерела, у тому числі 14 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1. Проктологічні захворювання, їх етіологія та патогенез

Проктологічні захворювання впродовж більш ніж чотирьох тисячоліть є одними з найбільш розповсюджених хвороб людини. Достатньо сказати, що геморой та його ускладнення є причиною більше 40% звернень до хірурга. З'явившись одного разу, геморой, проктит або анальна тріщина незмінно рецидивують і приносять багато тілесних та душевних страждань, позбавляють працездатності, знижують якість життя [23,26,43,47].

До проктологічних захворювань відносять не тільки захворювання прямої кишки, але й всієї товстої кишки, оскільки при деяких захворюваннях (наприклад неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та ін.) одночасно уражаються відділи ободової та прямої кишок [4].

Клінічні прояви захворювань товстої кишки різноманітні і не завжди досить чітко виражені. При більшості з них відзначається період прихованого перебігу, потім з'являються слабкі ознаки захворювання, які майже не фіксуються хворим і, частіше за все, виражаються «кишковим дискомфортом»: спостерігаються періодичні затримки випорожнення, неприємні відчуття внизу живота або відчуття його здуття, відчуття стороннього тіла в прямій кишці та ін. Ці початкові прояви захворювань товстої кишки згодом стають інтенсивними та постійними і супроводжуються гострими болями, важким закрепом або проносом, виділенням слизу і крові, свербінням в промежині, підвищенням температури тіла, виснаженням, інтоксикацією та ін..

Геморой – найпоширеніше колопроктологічне захворювання, ним страждає в середньому 12 зі 100 людей, а його частка серед хвороб прямої

кишки складає близько 40%.

Гемороєм страждають люди різного віку, більше мешканці міст, які ведуть малорухливий спосіб життя. В будь якому віці частіше хворіють чоловіки. Відмічено, що у молодих пацієнтів, на відміну від літніх людей, превалює зовнішній, нерідко – тромбований геморою [26, 39, 47].

Поява геморою є наслідком порушеної гемодинаміки та запалення в судинах гемороїдальних сплетінь, що часто супроводжується тромбозом, вари-козним розширенням та склерозом вен, ускладнюється кровотечею.

До етіологічних факторів геморою традиційно відносять:

- закреп (у тому числі при незбалансованому харчуванні та нестачі рослинної клітковини і екстрактивних речовин у раціоні);
- дисфункцію прямої кишки різного генезу, яка викликає спастичний стан сфінктеру прямої кишки і необхідність частого і тривалого натужування при дефекації (наприклад, при спаєчній хворобі в порожнині малого тазу, психічно-емоційних порушеннях);
- перманентне порушення венозного кровообігу в нижній частині тіла (при тривалому стоянні на ногах, малорухомому способі життя, підйомі ваги, ожирінні, бронхіальній астмі);
- зловживання алкоголем, жирними стравами, а також прийом лікарських препаратів, які порушують портосистемний кровообіг. Цей стан, який призводить до уповільнення кровотоку в портальній системі, сприяє розвитку простого геморою, котрий необхідно відрізнити від варикозного розширення вен прямої кишки, яке зустрічається більш ніж у 40% хворих з хронічною портальною гіпертензією різної етіології;
- хронічні запальні захворювання аноректальної зони і органів малого тазу: бактерійний сальпінгоофорит, простатит або цистит, які призводять до запалення судинних утворень, порушення гемодинаміки і лимфогенного розповсюдження інфекцій у гемороїдальні сплетення;
- вагітність - гострий геморою у жінок найчастіше розвивається при

повторенні вагітності та в 2-3 триместрах [4].

Етіологія геморою, на думку більшості дослідників проблеми, не вивчена в повному обсязі, і серед факторів, які теоретично можуть бути пов'язані з розвитком геморою, найбільшої уваги заслуговує дослідження спадкових (генетично опосередкована некомпетентність з'єднувальної тканини судин і мезенхіми в цілому), а також соціальних і культуральних аспектів проблеми.

З часом, збільшення гемороїдальних вузлів відбувається у більшості людей, бо з віком зменшується міцність зв'язку слизової оболонки анального каналу з його стінками і тому з'являється випадіння вузлів. У тих випадках, коли помірне збільшення гемороїдальних вузлів визначається тільки при медичному огляді, скарги відсутні – такий стан вважають безсимптомним гемороєм і захворюванням не вважають [26, 27].

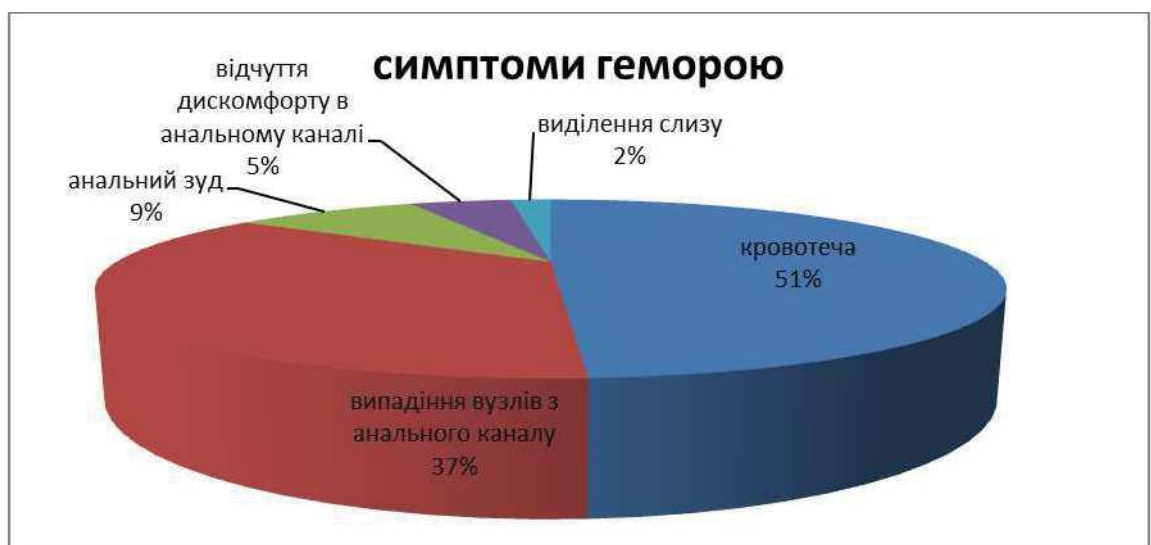


Рис. 1.1. Розподіл симптомів геморою

Для геморою традиційно характерні два основні симптоми – кровотеча (51%) і випадіння вузлів з анального каналу (37%); а також такі симптоми як анальний зуд (9%), відчуття дискомфорту в анальному каналі (5%), виділення слизу (2%) (рис 1.1).

Під маскою геморою нерідко протікають такі хвороби, як поліпи і

колоректальний рак, тому, при проявах кишкового дискомфорту, а особливо при виділенні крові з прямої кишки необхідне проведення її пальцевого огляду, ректоскопії, колоно- або ірригоскопії.

В залежності від ступеня збільшення гемороїдальних вузлів і розвитку дистрофічних процесів в утримуючому фіброзно-м'язовому каркасі виділяють чотири стадії захворювання:

I стадія. Звичайно виявляється кровотечами. Гемороїдальні вузли не випадають. При ректоскопії вони визначаються вище зубцюватої лінії.

II стадія. Гемороїдальні вузли випадають при натужуванні і вправляються самостійно.

III стадія. Гемороїдальні вузли випадають і вправляються тільки ручним методом. Спочатку випадіння вузлів відбувається тільки під час дефекації, пізніше – при будь-якому підвищенні внутрішньочеревного тиску, наприклад, при підйомі ваги або кашлі.

IV стадія. Гемороїдальні вузли випадають у стані спокою і не вправляються або знову випадають відразу після вправлення. При цьому часто спостерігається їхній тромбоз, біль в області заднього проходу, а також сильні кровотечі [4,27, 43, 47].

Типовий симптомокомплекс хронічного протікання захворювання складається з постійних кровотеч, пов'язаних найчастіше з дефекацією і випадінням гемороїдальних вузлів із заднього проходу.

Дискомфорт і анальний зуд особливо виражені у пацієнтів із синдромом подразненої товстої кишки або при інших функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Практично у всіх пацієнтів з виділенням слизу з анального каналу відзначені супутні захворювання прямої і ободової кишок. Отже, ці симптоми не можна назвати патогномонічними для геморою.

Тупі постійні болі, характерні для тривалого перебігу захворювання з частими загостреннями, є однією з головних причин звернення до лікаря. Основним чинником больового синдрому при хронічному геморої найчастіше

є хронічна анальна тріщина [4].

Анальна тріщина – лінійний або еліпсоподібний дефект (виразка) слизової оболонки анального каналу. Виникає вона спонтанно. Частота виникнення анальної тріщини, коливається від 11 до 15% серед захворювань товстої кишки і складає 20-25 випадків на 1000 дорослого населення. Частіше хворіють жінки молодого і середнього віку.

Причини виникнення анальної тріщини різноманітні. Серед них як найбільш ймовірні розглядаються: механічні або судинні порушення, зміни перианального епітелію (паракератоз), нейром'язові зміни анального сфінктера. Зона анального каналу має анатомічні передумови до утворення тріщин. По-перше, тут розташовані більш глибокі дистальні частини задньопрохідних пазух (крипт). По-друге, на задній стінці анального каналу сходяться сухожильні закінчення м'язів анального сфінктера. У жінок слабким місцем анального каналу є його передня частина, де сходяться вульва, піхва і фіброзний центр промежини. Тому тріщина в передній частині анального каналу зустрічається, в основному, у жінок. На бічних стінках анального каналу тріщини бувають відносно рідко.

Утворення тріщини пов'язане з судинними змінами в анальному каналі. Медіальні стінки внутрішніх гемороїдальних вузлів є стінками заднього проходу. Вони розташовані в зоні аноректальної лінії, яка найбільше піддається травмі під час дефекації. Крім того, порушення кровообігу (застій крові, тромбоз) у цій області може супроводжуватися утворенням лінійних виразок, подібних за своїм характером до варикозних виразок, що пояснює хронічний перебіг багатьох анальних тріщин при геморої. Таким чином, анальна тріщина є поліетіологічним захворюванням, що необхідно враховувати в процесі її лікування [9, 26, 43].

Анальна тріщина може виникати в результаті ушкодження слизової оболонки задньопрохідного каналу при закрепах та діареї, а також в наслідок травми сторонніми предметами, що містяться у випорожненнях. Ділянка

слизової оболонки в зазначених зонах скарифіцирується, а потім ущільнюється та поглиблюється, саме у такий спосіб формується тріщина – продольний дефект слизової оболонки з чіткими краями і дном. При хронічному захворюванні краї такої виразки ущільнюються, особливо в дистальній частині тріщини, де при цьому формується поліподібне, з'єднувальнотканинне потовщення – “сторожовий горбик”, а в проксимальному відділі, тобто на рівні самої зубцюватої лінії, іноді утворюється гіперпластичний анальний сосочок.

Майже в 70% хворих тріщина зустрічаються одночасно з хронічними захворюваннями верхніх відділів травного тракту (гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, холецистит). У такого ж відсотка хворих спостерігається поєднання анальної тріщини і геморою.

Клінічна картина анальної тріщини досить характерна. Подразнення нервових закінчень слизової оболонки при тривалому існуванні тріщин викликає різкі больові відчуття і нерідко спазм сфінктера заднього проходу. Тонічний спазм цих м'язів, що настає після дефекації, може тривати по декілька годин. У цих випадках створюється порочне коло – анальна тріщина викликає різкі больові відчуття, що призводить до спазму (головним чином внутрішнього сфінктера), що, у свою чергу, перешкоджає загоєнню тріщини, обумовлюючи ішемію тканин [27].

Біль під час дефекації більш характерна для гострих тріщин, а після неї – для хронічних. Необхідно відзначити, що інтенсивні болі змушують хворих прагнути до рідшої дефекації. У результаті цього виникає затримка випорожнення, що сприяє розвитку закрепи. У деяких випадках при тривалому існуючій анальній тріщині болі можуть бути відсутніми. Спазм сфінктера спостерігається майже в 60% хворих.

Запальний процес, що розвивається довкола затрамбованих гемороїдальних вузлів нерідко призводить до гострого парапроктиту, що також є ускладненням геморою. Тривале випадіння гемороїдальних вузлів,

особливо в осіб літнього віку, призводить до недостатності анального сфінктера і неможливості втримання газів, а іноді і рідкого кишкового вмісту.

Парапроктит – запалення параректальної області (навколо прямокишкової тканини). Високовірулентна інфекція з прямої кишки по анальним залозам розповсюджується в навколопрямокишковий клітинний простір. Парапроктит викликається змішаною мікрофлорою. Частіше за все (98%) у посіві знаходять стафілококи в сполученні з кишковою паличкою.

При поширеному запаленні, яке захоплює декілька задньопрохідних пазух і анальних сосочків, розвивається проктит. Проктит – запалення слизової оболонки прямої кишки. Часто проктит поєднується з запальними змінами сигмоподібної кишки – проктосигмоїдит. На розвиток проктиту впливають різноманітні фактори, з урахуванням яких розрізняють аліментарний проктит, який виникає внаслідок надмірного вживання гострих страв, пряностей та великих доз алкоголю; гонорейний проктит; застійний проктит, який спостерігається у осіб, що страждають на закріп, на фоні венозного застою в стінці прямої кишки і травматизації її слизової оболонки; променевої проктит, що є наслідком променевої терапії недоброякісних пухлин тазових органів; паразитарний проктит, що викликається дизентерійними амебами, стрептококами та трихомонадами [4,26, 39, 47].

Розвитку проктиту можуть сприяти переохолодження, захворювання прямої кишки і сусідніх органів – геморой, анальна тріщина, парапроктит, простатит, цистит та ін. Розрізняють гострий та хронічний проктит. Гострий проявляється в різних морфологічних формах: катарально-геморагічній, катарально-гнійній, катарально-слизовій, поліпозній, ерозивний проктит, виразковий проктит.

Хронічний проктит може протікати в гіпертрофічній, нормотрофічній та атрофічній формах. При гіпертрофічному проктиті складки слизової оболонки потовщені, при нормотрофічному мають звичайний вигляд, при атрофічному – згладжені, слизова оболонка тонша за норму. Визначається

різний ступінь гіперемії і набряку слизової оболонки. Гострий проктит проявляється постійними болями в прямій кишці з характерними виділеннями із заднього проходу (серозними, слизистими, гнійними, геморагічними). Іноді проктит супроводжується підйомом температури тіла до 37,5 – 38,0 °С. Спостерігають слабкість або спастичний стан сфінктера заднього проходу. Хронічний проктит перебігає з болями, що періодично виникають в прямій кишці. В періоди загострення можлива зміна тонуусу сфінктера заднього проходу (слабкість або спазм). При пальцевому дослідженні може визначатися відчуття болю в зоні запального процесу. Іноді хронічний проктит перебігає без неприємних відчуттів у хворого. Єдиною ознакою захворювання в таких випадках є лише наявність слизу в калових масах. Одним з ускладнень може бути звуження прямої кишки, яке формується при гонорейному проктиті.

Існує думка, що у багатьох випадках неспецифічний коліт починається “знизу”, з проктиту, причому клініка такого неспецифічного запалення варіює від доброякісних обмежених форм до важких, безперервних виразкових процесів.

Як відомо, проктит вважається поки-що доброякісним захворюванням, але тільки 20 % хворих від нього виліковуються, а майже у 45 % симптоми залишаються і хвороба переходить у хронічну стадію. Частота проксимального розповсюдження проктиту складає не менше 20 %.

Діагноз встановлюють на підставі анамнезу, даних огляду, ректального дослідження і ректоскопії. Для визначення ступеня і характеру запальних змін проводять цитологічне дослідження кишкового вмісту, посів калу з метою визначення складу кишкової мікрофлори, біопсію слизової оболонки.

1.2. Сучасні принципи терапії проктологічних захворювань

Вибір тактики і методу лікування проктологічних захворювань в

кожному конкретному випадку ґрунтується на:

- оцінці загального стану хворого, виразності болісного синдрому і ступені непрацездатності пацієнта;
- локалізації і ступені важкості захворювання;
- наявності ускладнень (защемлення або тромбоз гемороїдальних вузлів);
- планах пацієнта по лікуванню захворювання надалі [11, 13].

У більшості випадків геморої протікає доброякісно, хронічно або з періодичними «невмотивованими» загостреннями, що призводять до нетривалої втрати працездатності. Однак наростання симптомів з часом спонукає лікарів до оперативного лікування геморою при першому ж зверненні хворого за медичною допомогою. З іншого боку, серед хворих поширене небажання піддаватися хірургічному втручанню з приводу геморою. Цю ситуацію ілюструють звіти медичних статистичних досліджень США [24], що свідчать про прогресуюче зменшення числа радикальних хірургічних операцій із приводу геморою. Так, число таких операцій у США знизилося з 165000 у 1994 році до 30000 у 2004. Вочевидь, серед причин зменшення кількості операцій не остання – висока сумарна вартість і травматичність операції, що змушує пацієнтів відмовлятися від радикального лікування. З іншого боку, до зменшення потреби в радикальній хірургічній допомозі в останні десятиріччя призвів розвиток методів консервативної і малоінвазивної терапії геморою, що проводиться на ранніх стадіях хвороби.

Медикаментозна терапія широко застосовується під час консервативного лікування неважкого і середньої ваги геморою, а також нерідко є методом вибору невідкладної допомоги при важкому, ускладненому геморої будь-якої локалізації у вагітних або при неприпустимості оперативного лікування з інших причин. За даними літератури, у країнах Європи і США консервативна терапія показана 20–45% пацієнтів і є ефективним та достатнім методом для лікування геморою.

Головна складова частина консервативного лікування геморою – раціональна етіопатогенетична фармакотерапія, спрямована на :

- швидке й ефективне знеболення аноректальної зони;
- зменшення запалення і набряку уражених тканин;
- протидію мікро-, макротромбозу судин і, по можливості, розсмоктування вже виниклих тромбів;
- розслаблення внутрішнього сфінктера прямої кишки, зменшення моторики кишечника і розм'якшення калових мас для забезпечення спокою прямої кишки й ануса;
- відновлення нормальної резистентності венозних і лімфатичних судин, нормалізацію мікроциркуляції в зоні ураження.

Для швидкого знеболення аноректальної області з успіхом використовують поверхневі місцевоанестезуючі препарати: анестезин, лідокаїн, новокаїн і бупівокаїн, що можуть застосовуватися шляхом аплікацій, але частіше – у складі комбінованих мазей, гелів і супозиторіїв [14, 19, 40, 46]. Найбільш активно в проктології застосовують анестезин та лідокаїн. Кожна з цих діючих речовин має свої позитивні та негативні сторони. Лідокаїн має виразніший анестезуючий ефект ніж анестезин, але його висока токсичність є застереженням для застосування у більшості хворих. Анестезин відноситься до ненаркотичних місцевоанестезуючих засобів. Його введення до складу супозиторіїв обумовлено необхідністю купірувати больовий синдром, який супроводжує більшість проктологічних захворювань. Препарати системної дії: трамадол і ненаркотичні анальгетики/антипіретики призначають коротким курсом при важкому й ускладненому геморої. Призначення наркотичних анальгетиків опіатного ряду недоцільно, тому що ці препарати істотно підвищують тонус внутрішнього сфінктера прямої кишки і ускладнюють дефекацію [2, 3].

Протизапальна терапія в більшості випадків обмежується місцевим застосуванням швидкодіючих глюкокортикоїдів, зокрема – преднізолону.

Місцеве протизапальне лікування при геморої не порушує репарації тканин і супроводжується мінімальною резорбцією і невисоким ризиком системної дії глюкокортикоїдів. Проте, необхідно пам'ятати, що місцеве лікування глюкокортикоїдами протипоказане при вірусних, грибкових та інших специфічних ураженнях прямої кишки й аноректальної області. Призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ) виправдане при значному ураженні аноректальної області, але призводить до побічної дії з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1, 16, 22].

В сучасній медицині для лікування проктологічних захворювань, насамперед анальної тріщини, а інколи і проктиту, призначають репаранти – речовини, які прискорюють процес загоєння ураженої слизової оболонки. Зараз як репаранти застосовуються супозиторії з метилурацилом та обліпиховою олією. Перспективним напрямком розробки ранозагоювальних препаратів слід вважати такі речовини як тіотріазолін, гіалуронова кислота та декспантенол. Ці речовини, окрім репаративної активності, мають протизапальні властивості, що є досить актуальним для лікування проктологічних захворювань. Особливу увагу, на наш погляд, слід приділити декспантенолу. Декспантенол – синтетичний аналог за будовою пантотенової кислоти, яка є водорозчинним вітаміном комплексу В і бере участь у проміжному обміні речовин: вуглеводів, білків і жирів. Його застосування актуальне при лікуванні анальної тріщини (репаративна дія), проктиту та геморою (протизапальна активність) [11, 18, 25].

Для лікування геморою широко застосовують місцеводіючі засоби, що містять гепарини [40]. Крім антикоагулянтної і фібринолітичної, гепарин має протинабрякову і капіляропротекторну дію. Препарати, що містять гепарин, безумовно, є засобами вибору при гострому тромбозі гемороїдальних вузлів, однак не менш ефективні при будь-якій іншій формі геморою. У разі призначення місцеводіючих гепаринвмісних препаратів повне розсмоктування тромботичних мас відбувається не раніше ніж через 4–8

тижнів терапії. Однак протипоказанням до місцевого лікування гепарином є порушення зсідання крові [27].

Тромбоз гемороїдальних вузлів, ускладнений запаленням, є показанням до застосування комбінованих препаратів, що містять знеболюючі, тромболітичні та протизапальні компоненти. Кровотеча виступає одним з основних симптомів геморою. Кровотечі, що не припиняються протягом однієї години є ознакою гострого процесу, і для його усунення можна застосовувати супозиторії, що містять адреналін. Крім цього застосовують такі місцеві гемостатичні засоби, як адроксон, беріпласт, тахикомб, спонгостан, що складаються з фібриногену і тромбіну. При введенні в анальний канал вони розсмоктуються, утворюючи фібринову плівку і блокують ділянки гемороїдальних вузлів, що кровоточать.

При курсовому консервативному лікуванні геморою зараз широко перорально використовують капіляростабілізуючі та венотонізуючі засоби (біофлавоноїди – рутин, діосмін, есцин, троксерутин). Троксерутин показаний для профілактики ускладнення хронічного геморою. Він зменшує проникність і ламкість капілярів, чинить протизапальну та протинабрякову дію, застосовується при порушеннях венозного кровообігу, зміцнює судинну стінку, покращує мікроциркуляцію [23].

Заради простоти і зручності використання в препаратах для місцевого лікування геморою базові терапевтичні засоби традиційно комбінують.

Не менш важливими складовими консервативного лікування геморою є: дотримання дієти з обмеженням тваринних жирів, кави і гострих приправ; заборонено вживати алкоголь; показана ретельна гігієна аноректальної області; застосування ванночок з антисептиками; корекція емоційних розладів і формування позитивної психічної установки на адекватне лікування геморою [22, 43].

Останніми роками, у зв'язку з розвитком нових технологій у медицині, з'явилися так звані малоінвазивні способи лікування геморою, цілком

придатні для застосування в амбулаторних умовах. До них належать інфрачервона фотокоагуляція гемороїдальних вузлів, склеротерапія, лігування латексними кільцями, лігування гемороїдальних судин під контролем доплерометрії та ін. Але застосування цих методів досить обмежене. Протипоказанням для малоінвазивних методів лікування є тромбоз гемороїдальних вузлів, гострий і хронічний парапроктит, анальна тріщина та інші запальні захворювання анального каналу і промежини. До того ж, якщо консервативне лікування гострого і хронічного геморою може здійснюватися лікарями загальної практики, то малоінвазивні методи повинні виконуватися тільки лікарем-колопроктологом в амбулаторних умовах, або у стаціонарах. Хірургічне втручання має проводитись в спеціалізованих стаціонарах [15, 39].

1.3. Біофармацевтичні вимоги до супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань

Одним з головних напрямків розвитку біофармації є вибір оптимального виду і складу лікарської форми для гарантування безпечності та високої терапевтичної ефективності [8, 12].

Зараз фармацевтичний ринок України активно насичується лікарськими засобами різних фармакологічних груп. Серед цих препаратів значне місце займають ректальні лікарські форми: супозиторії, ректальні мазі та капсули, ректальні пінні аерозолі тощо. Найбільший сегмент ринку ректальних препаратів займають супозиторії, які мають значні переваги в порівнянні з іншими лікарськими формами: зручність використання в педіатрії, геріатрії і психіатричній практиці; простота і безболісність введення, відсутність небезпеки внесення інфекції; лікарські речовини потрапляють безпосередньо в загальний кровообіг, минаючи шлунково-кишковий тракт і печінку, що особливо важливо при вживанні препаратів, які мають гепатотоксичну дію;

швидкість всмоктування багатьох лікарських речовин може бути прирівняна до швидкості при внутрішньом'язовому введенні, що є актуальним при наданні екстреної медичної допомоги; при застосуванні супозиторіїв знижується ступінь і частота алергезуючої дії препарату; ефект всмоктування не залежить від наповненості шлунково-кишкового тракту. Локалізація відповідних фармакологічно активних речовин безпосередньо в ректумі дозволяє полегшити місцеві болі, прискорює загоєння розривів, тріщин і сприятливо впливає на запальні процеси, а можливість призначення у формі супозиторіїв одночасно декількох лікарських речовин із різною фармакологічною дією особливо важлива при комплексній терапії проктологічних захворювань [36, 42, 46].

На швидкість всмоктування лікарських засобів із супозиторіїв впливають такі фізіологічні фактори, як м'язовий тонус, стан кровообігу та товщина шару слизу на поверхні слизової оболонки прямої кишки. На забезпечення цих переваг впливає ряд фармако-технологічних факторів.

Найбільш вагомим фактором, що впливає на абсорбцію діючих речовин із супозиторіїв є природа основи, на яку приходиться до 90% від маси супозиторію. Ступінь та швидкість вивільнення діючих речовин зі складу препарату значно залежить від того, які допоміжні речовини були введені до супозиторія [5, 10].

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем, або іншу форму. Маса одного супозиторія має бути від 1 до 4 г. Довжина може знаходитися в межах 2,5 – 4,0 см; максимальний діаметр звичайно не перевищує 1,5 см. Маса супозиторія для дітей обмежується 0,5 – 1,5 г.

Супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються із дисперсної фази, у ролі якої виступають лікарські речовини (основні компоненти) та дисперсного середовища яким є носій (основа). У залежності від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні

дисперсні системи (гомогенні або гетерогенні).

До супозиторних основ висувають такі вимоги [21, 29, 32, 44]:

- зберігати достатню твердість при кімнатній температурі;
- температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури тіла;
- бути фізіологічно індиферентними; не подразнювати прямої кишки і не викликати інших небажаних реакцій;
- не перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії лікарської речовини;
- не взаємодіяти з лікарськими речовинами, які входять до складу супозиторіїв.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані і технологічні вимоги до основ. Отримання супозиторної основи з необхідними фізико-хімічними даними – важке завдання. Основа повинна не тільки легко і повністю вивільняти діючі речовини та забезпечувати їх всмоктування через слизову оболонку прямої кишки, але й мати ряд оптимальних реологічних характеристик (пластичність, в'язкість, твердість), певну температуру плавлення і розрідження [28, 29].

На інтенсивність вивільнення лікарських речовин з лікарської форми та їх всмоктування в прямій кишці істотно можуть впливати не тільки фізико-хімічні властивості носія (температура плавлення, консистенція), але і наявність активатора всмоктування (диметилсульфоксид), ПАР (емульгатор Т-2, твін-80, емульгатор №1) та ін. [1, 7, 45].

На сьогодні відомо понад ста речовин природного і синтетичного походження, що використовуються як супозиторні основи. Велика чисельність основ і різноманітність їх властивостей вимагає класифікації.

Основи класифікують за:

- фізико-хімічними властивостями: гомогенні ліпофільні (жири, їх сплави, продукти переробки жирів та ін.), гомогенні водорозчинні

(поліетилен-оксиди, желатиногліцеринові гелі, колаген і т.п.) та емульсійні основи;

- методом отримання: природні (масла, жири, віск), продукти переробки природної сировини (колаген, гідрогенізовані жири, желатиногліцеринові гелі і т.п.), синтетичні (поліетиленоксиди).

Необхідно підкреслити, що з урахуванням механізму деформації основ в прямій кишці, умов вивільнення лікарських речовин і їх всмоктування, а також різних вимог до основ залежно від їх розчинності у воді, з практичної точки зору, найбільше значення має класифікація супозиторних основ за фізико-хімічними властивостями.

Державна фармакопея України рекомендує для використання такі ліпофільні основи: масло какао, сплави масла какао з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, ланоль, твердий жир, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном і інші основи, дозволені до медичного застосування [24].

Ліпофільні основи повинні відповідати таким вимогам: швидко плавитися в прямій кишці, причому температура їх плавлення не повинна перевищувати 37 °С; мати достатню твердість і невеликий інтервал між температурою плавлення і застигання, достатню в'язкість, щоб уникнути вживання загусників; бути стабільними при зберіганні; добре поглинати рідини (розчини лікарських речовин).

Як гідрофільні основи рекомендуються: желатиногліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси та інші речовини, дозволені до медичного вживання. Переваги таких носіїв порівняно з гідрофобними полягають у здатності розчиняти більшість лікарських речовин; з них значно краще, ніж з гідрофобних основ вивільняються і всмоктуються діючі речовини. Біодоступність активних компонентів не залежить від температури плавлення основи і обумовлена лише швидкістю розчинення основи та їх дифузії. Крім того, синтетичні основи придатні для

вживання в регіонах, де температура навколишнього середовища вища, ніж температура плавлення гідрофобних основ. З технологічних позицій перевагою поліетиленоксидних основ є значна в'язкість, яка запобігає седиментації нерозчинних лікарських речовин [32].

Разом з тим слід відзначити, що деякі супозиторні основи мають і певні недоліки. Так желатіногліцерінова основа унаслідок малої механічної міцності частіше застосовується для приготування вагінальних супозиторіїв. Вона несумісна з кислотами, лугами і терпкими засобами; при зберіганні швидко висихає і стає сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів. Окремі недоліки мають і ліпофільні основи (залежність структурно-механічних властивостей від температури довколишнього середовища, недостатня стабільність та ін.).

Забезпечення якісного лікування хворих на проктологічні захворювання вітчизняними препаратами потребує широких досліджень з розробки лікарських засобів комбінованої дії. Наявність в Україні високого наукового фармацевтичного потенціалу та досить потужного промислового сектору виробництва фармацевтичних препаратів дозволяє нам сподіватися на розширення номенклатури ректальних лікарських засобів шляхом впровадження нових наукових розробок.

1.4. Аналіз ринку препаратів для лікування проктологічних захворювань

Аналіз ринку лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань показує, що номенклатура препаратів, які виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами за останні роки дещо зросла. Водночас, сегмент фармацевтичного ринку, який вони займають, ще досить малий в порівнянні з аналогічною продукцією закордонних фірм-виробників. В таблиці 1.1 наведені препарати як вітчизняного, так і закордонного

виробництва, що найбільш активно застосовуються для лікування проктологічних захворювань [6].

Таблиця 1.1

Асортимент супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань

Назва супозиторіїв	Виробник	Склад препарату	Фармакологічна дія	Показання
1	2	3	4	5
Супозиторії Бетіол	“Монфарм”, Україна	екстракту беладони 0,15 г іхтіолу 0,2 г	Болезаспокійлива протизапальна спазмолітична	Геморой, анальна тріщина
Анузол	“Лекхім-Харків”, Україна	ксероформу 0,10 г екстракту красавки 0,02 г цинку сульфату 0,05 г гліцерину 0,12 г	Антисептична, спазмолітична знеболювальна	Геморой, анальна тріщина
Супозиторії Анестезол	“Лекхім-Харків”, Україна	анестезину 0,10 г бісмуту субгалату 0,04 г цинку оксиду 0,02 г ментолу 0,004 г	Ранозагоювальна в'яжуча підсушуюча знеболювальна	Геморой, анальна тріщина
Супозиторії Нео-Анузол	“Монфарм”, Україна	цинку оксиду 0,2 г бісмуту нітрату осн. 0,075 г таніну 0,05 г йоду 0,005 г резорцину 0,005 г метиленового синього 0,003 г	В'яжучий засіб	Тріщини заднього проходу
Супозиторії з іхтіолом	“Ніжфарм”, Росія	іхтіолу 0,2 г	Протизапальна місцевоанестезуюча антисептична	Проктит, анальна тріщина
Супозиторії Гепатромбін Г	“Хемофарм”, Сербія і Черногорія	гепарину натрію 120 ОД преднізолону ацетату 1,675 мг полідоканолу 30,0 мг	Протизапальна місцевоанестезуюча протитромботична	Біль у ділянці анального отвору, тромбофлебїт гемороїдального сплетення

Продовження табл.1.1

1	2	3	4	5
Супозиторії Постеризан	“Др. Каде ф/ф ГмбХ”, Німеччина	387,1 мг стандартизованої суспензії культури бактерій ($6,6 \times 10^8$ E. Coli) 6,6 мг фенолу	Імунологічна репаративна протизапальна	Проктит, анальна тріщина
Супозиторії Ультрапрокт	“Шерінг АГ”, Німеччина	флуокортолону півалату 0,61 мг флуокортолону капроату 0,63 мг цинхокаїну г/х 1 мг	Протизапальна протиалергічна болезаспокій- лива	Геморой, анальна тріщина
Супозиторії Прокто- Гливенол	“Новартіс” Консьюмер Хелс СА, Швейцарія	трибенозид – 400 мг лідокаїн – 40 мг	Місцевоанес- тезуюча протизапальна	Геморой, анальна тріщина
Супозиторії Проктозан	“Стада” Арцнайміт- тель АГ	буфексамак – 250 мг бісмуту субгалат – 100 мг титану діоксид – 100 мг лідокаїну г/х – 10мг	Місцевоанес- тезуюча в’яжуча протизапальна	Геморой, анальна тріщина, проктит

Як видно з даних таблиці, ринок фармацевтичних препаратів вітчизняного виробництва досить обмежений. Нажаль, проктологічні лікарські засоби вітчизняних фармацевтичних фірм практично копіюють один одного, їх фармакологічна дія обмежується лікуванням симптоматики захворювання. Навпаки, препарати імпортного виробництва мають широкий спектр дії і тому характеризуються значно більшим попитом серед хворих на проктологічні захворювання.

На сьогодні в Україні промисловий випуск супозиторіїв проводиться на двох великих: ПрАТ “Лекхім-Харків” (м. Харків), ПАТ “Монфарм” (м. Монастирище), та декількох малих підприємствах, таких як ТОВ “Сперко Україна” і Тернопільська ф/ф та ін. Номенклатура препаратів, що виробляються ними дещо зросла за останні роки, але їх сегмент фармацевтичного ринку України складає незначну частину в порівнянні з продукцією закордонних фірм-виробників препаратів проктологічного застосування.

Нажаль, вітчизняні підприємства не досить інтенсивно розширяють асортимент препаратів у формі супозиторіїв. При цьому фармацевтичний ринок України все більше насичується імпортованими засобами, іноді досить сумнівної якості. Слід зазначити, що більшість лікарських препаратів закордонного виробництва мають в своєму складі до п'яти, шести оригінальних активних компонентів. Збільшення кількості діючих речовин дозволяє розширити спектр дії препарату та за рахунок синергізму зменшити дози діючих речовин, що веде, в свою чергу, до підвищення ефективності та зниження токсичності [6, 20].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проктологічні захворювання є актуальною проблемою сучасної медицини, що робить доцільним розробку нових лікарських засобів комбінованої дії.

2. Аналіз літературних джерел показує, що при лікуванні проктологічних захворювань широко використовуються методи консервативної терапії, в яких супозиторії займають провідне місце.

3. Патогенез проктологічних захворювань потребує застосування препаратів комбінованої дії які проявляють репаративну, протизапальну, знеболюючу дію.

4. Розробка ректальних супозиторіїв комбінованої дії для лікування геморою, анальної тріщини, проктиту та інших запальних захворювань прямої кишки є актуальною проблемою фармацевтичної науки.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Метою нашої дипломної роботи стало створення супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. Враховуючи складний етіопатогенез цих захворювань ми вважали за доцільне розробити препарат комбінованої дії з репаративною, протизапальною, місцевоанестезуючою активністю. Вибір діючих та допоміжних речовин які б ефективно впливали на перебіг захворювання став одним з першочергових питань при розробці лікарського засобу.

В зв'язку з тим, що перебіг таких захворювань як анальна тріщина та проктит супроводжується значним ураженням слизової оболонки прямої кишки та порушенням її цілісності, нами було запропоновано ввести до складу препарату речовину, яка має репаративні та протизапальні властивості – декспантенол. Він є похідним пантотенової кислоти, яка бере участь в процесі ацетилювання при глюконеогенезі, вивільненні енергії з вуглеводів, синтезі і розщепленні жирних кислот, синтезі стеринів і стероїдних гормонів, ацетилхоліну та інших речовин. Декспантенол швидко адсорбується при нанесенні на шкіру або слизові оболонки, перетворюється на пантотенову кислоту і потрапляє до резерву ендогенної пантотенової кислоти. Пантотенова кислота необхідна для нормальної функції епітелію. Підвищення потреби в ній спостерігається при ушкодженні шкірного покриву або інших тканин, а її нестачу в шкірі можна компенсувати місцевим застосуванням декспантенолу. Низька молекулярна маса декспантенолу, гідрофільність і низька полярність полегшують його проникнення у тканини організму. До того ж декспантенол проявляє імуномодулюючу дію (підвищує тканинну резистентність за рахунок стимуляції функціональної активності нейтрофільних гранулятів), попереджає небезпечну для слизової оболонки аномальну проліферацію і диференціацію фібробластів з утворенням

гіпертрофічних і келоїдних рубців. На відміну від інших репаративних речовин, що зараз використовуються в фармації, декспантенол не має протипоказань. Це вигідно відрізняє його від метилурацилу, який протипоказан при лейкозах і злоякісних захворюваннях кісткового мозку та тіотріазоліну, який не можна призначати в період вагітності [11, 19].

Велике значення при лікуванні геморою, проктиту та анальної тріщини має знеболення аноректальної області. Ці захворювання супроводжуються значним больовим ефектом, тому в проктології поширене застосування місцевих анестетиків. В Україні зареєстровано значну кількість анестезуючих речовин, що використовуються при виробництві лікарських засобів (прокаїну гідрохлорид, лідокаїн, бупівакаїн, тримекаїн та ін.). Для зняття больового синдрому як місцевий анестетик ми пропонуємо використовувати анестезин (бензокаїн). Ця речовина при високих анестезуючих властивостях має низьку токсичність і цим вигідно відрізняється від інших анестетиків [2, 3].

Введений до складу супозиторіїв піроксикам відноситься до класу нестероїдних протизапальних засобів. Пік його концентрації у крові настає через 3 – 5 годин після прийому, період напіввиведення досягає 36 – 45 годин. Це обумовлює тривалу дію препарату і можливість його використання у лікарській формі у невеликій дозі. Кількість піроксикаму в супозиторіях визначена експериментально і складає 1,00 - 5,00 мас.%. Зменшення його вмісту у складі препарату призводить до зниження протизапальної та анельгезуючої активності супозиторіїв. При підвищенні кількості піроксикаму в супозиторіях не відзначається значне підвищення фармакологічної активності препарату, але збільшується доза лікарської речовини, що небажано з огляду на можливі побічні ефекти та підвищення його токсичності та собівартості. Оптимальним є вміст піроксикаму в супозиторіях 3,0мас.%.

Обґрунтований вибір допоміжних речовин дозволяє досягти максимального терапевтичного ефекту препарату при оптимально низьких

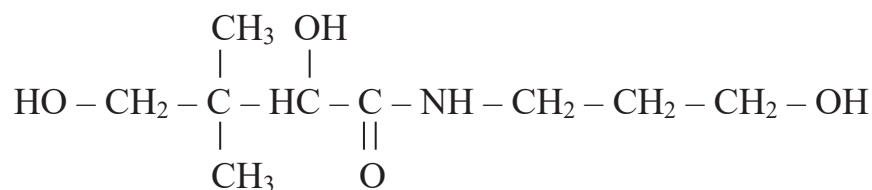
концентраціях діючих речовин. Тому раціональний підбір супозиторної основи повинен передувати вибору концентрації активних компонентів препарату [33].

Для вирішення поставлених завдань нами було розроблено план досліджень, який складався з таких етапів:

- проведення технологічних та біофармацевтичних досліджень з метою вибору супозиторної основи.

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Декспантенол (Dexpanthenol).



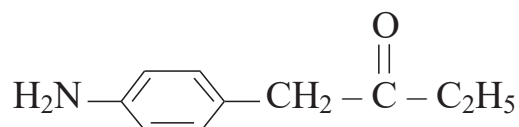
(2R)-2,4-Дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутирамід

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$

М.м. 205,3

Безбарвна або трохи жовтувата в'язка гігроскопічна рідина або білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді, спирті, важко розчинний в ефірі. рН 5% водного розчину не більше 10,5 (потенціометрично).

Анестезин (бензокаїн) (Anaesthesinum (Benzocaine)).



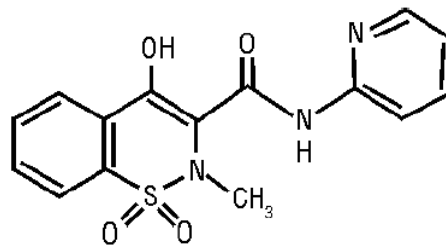
Етиловий ефір *n*-амінобензойної кислоти

$C_9H_{11}NO_2$

М.м.165,19

Білий кристалічний порошок без запаху, слабо-гіркий на смак. Викликає на язичку відчуття оніміння. Малорозчинний у воді, легко розчинний в спирті, ефірі, хлороформі. Важкорозчинний в жирних оліях та розведеній хлоридній кислоті.

Піроксикам (Piroxicam).



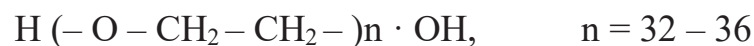
4-окси-2метил-3-(N-пиридил-2)карбоксамидо-2Н-1,2-бензотіазин-1,1диокісь

$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

М.м. 331.4

Дрібнокристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольором, зі слабким характерним запахом. Трудно розчинний у воді, розчинний у хлороформі, підігрітому етанолі.

Поліетиленоксид – 1500 (ПЕО – 1500, макрогол типу 1500).



М.м. 1400-1600

ПЕО – 1500 – продукт полімеризації оксиду етилену, що застосовують як один з компонентів основи для мазей та свічок.

Біла, жовтувата або сірувата воскоподібна густа маса. Легко розчинна у воді, 95% спирті; розчинна в ацетоні, метанолі, хлороформі; мало розчинна в ефірі, змішується з іншими поліетиленоксидами в усіх співвідношеннях (у розплаві), нерозчинна у жирах, рослинних та мінеральних оліях.

Температура тверднення 44 – 48 °С.

pH 4,5-7,5 (5% водний розчин, потенціометрично).

Емульгатор № 1.

Суміш жирних високомолекулярних (C₁₆-C₂₁) спиртів і натрієвих солей сульфатних ефірів цих самих спиртів. Тверда жовтувата маса зі специфічним запахом, легко розчинна у жирах. Температура плавлення 50-58 °С.

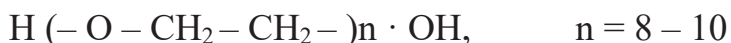
Емульгатор Т2.

Складний ефір полімеризованого гліцерину і стеаринової кислоти. Тверда маса світло-жовтого або світло-коричневого кольору. Кислотне число не більше 8,0; температура плавлення 46-50 °С.

Твін-80.

Рідка речовина від лимонного до бурштинового кольору, зі слабким запахом, гірка на смак. Розчинна у воді та органічних розчинниках; синтетичний емульгатор; складний ефір олеїнової кислоти і поліоксиетильованого сорбітану. Густина від 1,060 до 1,100 г/см³; pH від 6,0 до 8,0 (5% водний розчин, потенціометрично), ГЛБ 14,5.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400, макрогол типу 400).



М.м. 375 - 450

ПЕО-400 є продуктом полімеризації окису етилену або продуктом поліконденсації етиленгліколю. Застосовується як один з компонентів основи для мазей та супозиторіїв.

Безбарвна, прозора в'язка рідина зі слабким характерним запахом.

Гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, гліцерином, 95% спиртом у будь-яких співвідношеннях; з іншими поліетиленоксидами у всіх співвідношеннях (у розплаві), не змішується з ефіром.

Густина 1,11-1,14 г/см³ при 25 °С.

pH 5,0-7,5 (5% водний розчин, потенціометрично).

Вітепсол Н.

Біла, тверда, крихка, легкоплавка при температурі тіла маса без смаку і запаху. У хімічному відношенні це суміш тригліцеридів насичених жирних кислот з 1 % моно- і дигліцеридів тих самих кислот. Температура плавлення 33,5-35,5 °С. Температура тверднення 32,5-34,5 °С; йодне число не більше 3,0; кислотне число не більше 0,2.

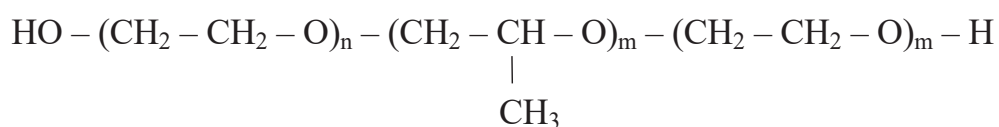
Твердий жир.

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. Плавиться з утворенням безбарвної або слабо-жовтуватої рідини. Практично не розчинна у воді, легко розчинна в ефірі, мало розчинна в етанолі. Температура плавлення не вища 37 °С, температура тверднення не нижча 30 °С, кислотне число не більше 0,3.

Основа для супозиторіїв "жирова".

Складається із масла какао 30%; кулінарного жиру "фритюрного" з температурою плавлення 31,0-34,0 °С 49-60%; парафіну медичного нафтового 10-21 %.

Проксанол – 268.



де $m = 44 - 48$;

n = 116 – 120.

М.м. 11000 - 14500

Воскоподібна або луската речовина від білого до кремового кольору зі слабким характерним запахом. Синтетичний блоксополімер оксиду етилену та оксиду пропілену. Легко розчинний у воді, 96% спирті, хлороформі.

Вода очищена.

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0 -7,0 (потенціометрично).

Всі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної НТД. Реактиви, що використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень були приготовлені за методикою ДФУ.

2.2. Методи досліджень

При виконанні роботи були використані сучасні біофармацевтичні та фармако-технологічні методи досліджень.

Визначення осмотичної активності.

Осмотичні властивості супозиторіїв визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Діалізатор складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана – целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, целофан марки В-8079, товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості $6,25$ г/мл).

Необхідну кількість супозиторіїв або супозиторної основи вміщували у випарну чашку і розплавляли на водяній бані при температурі 45 °С. У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 10 г розплаву, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани

площею 2000 мм² і охолоджували до температури 37±2 °С. В діалізаційну камеру (рис. 2.1) вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат.

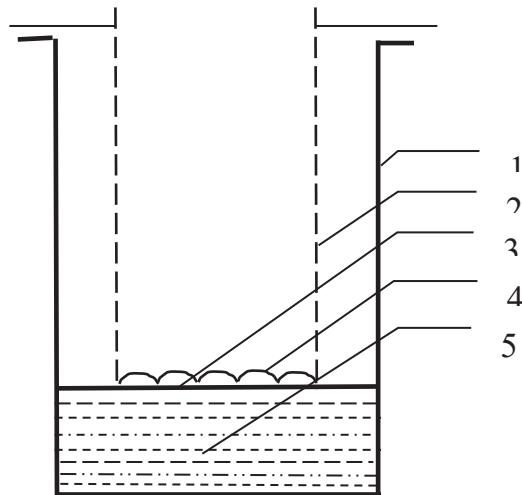


Рис. 2.1. Діалізатор:

- 1- камера для діалізу;
- 2- циліндр;
- 3- напівпроникна мембрана;
- 4- наважка супозиторіїв;
- 5- розчин.

Через рівні проміжки часу (1 год.) внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу просушували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра. Дослідження проводили протягом 8 годин. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини. З метою створення умов подібних до перебігу патологічного процесу прямої кишки, дослідження проводили при температурі 37 – 38 °С (температура прямої кишки людини). Температуру підтримували за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г.

Дослідження кінетики вивільнення діючих речовин крізь напівпроникну мембрану

Вивільнення діючих речовин з модельних зразків супозиторіїв визначали за ступенем їх дифузії крізь напівпроникну мембрану в буферний розчин з рН 6,6 (ДФУ) (рН прямої кишки при запаленні) аналогічно до методики визначення осмотичної активності. Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 годину), додаючи у камеру такий же об'єм буферного розчину. Концентрацію діючих речовин у пробах діалізата визначали за відповідними аналітичними методиками.

Спектрофотометричний аналіз

Згідно з ДФУ вид. 2, п. 2.2.25.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Виходячи з фізико-хімічних, фармако-технологічних характеристик та біологічної активності діючих і допоміжних речовин теоретично обґрунтовано склад супозиторіїв комбінованої дії для застосування в проктології.

2. Визначено коло методів досліджень необхідних для розробки оптимального складу супозиторіїв з піроксикамом.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Дослідження кінетики вивільнення діючих речовин з супозиторних основ

Супозиторні основи відіграють головну роль в донесенні активних компонентів до чинників патологічного процесу. Вони повинні ефективно вивільняти діючі речовини та забезпечувати їх максимальну фармакологічну активність. На цій підставі ми дослідили кінетику вивільнення піроксикаму та анестезину з модельних зразків супозиторіїв методом дифузії у рідке середовище крізь напівпроникну мембрану за методикою наведеною у розділі 2.

Для проведення досліджень були виготовлені дослідні зразки супозиторіїв з вмістом піроксикаму та зразки з анестезином на супозиторних основах №1 – 6 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Склад дослідних зразків

№ зразку	Тип супозиторної основи	Допоміжні речовини, та їх вміст в основі, %	
1	Гідрофобна	Твердий жир	100%
2	Гідрофобна	Жирова основа	
		Масло какао	30%
		Кулінарний жир	60%
		Парафін медичний	10%
3	Гідрофільна	ПЕО – 1500	95%
		ПЕО – 400	5%
4	Гідрофільна	ПЕО – 400	55%
		Проксанол – 268	40%
		Емульгатор №1	5%
5	Гідрофобна	Вітепсол Н	100%
6	Гідрофобна	Супоцир AS2	100%

Декспантенол до складу гідрофільних супозиторних основ вводили у вигляді водного розчину, у гідрофобні основи – по типу емульсії з додаванням емульгатору 2-го роду Т2 у кількості 3%. Кількість декспантенолу у зразках становила 0,1 г. Ця концентрація обрана на підставі даних літератури як оптимальна для прояву репаративної дії [49].

Піроксикам вводили в гідрофільні та гідрофобні основи по типу суспензії.

Для кількісного визначення піроксикаму та анестезину в діалізаті застосовано спектрофотометричний метод в ультрафіолетовій ділянці спектру. Як середовище для діалізу використовували буферний розчин з рН 6,6. Слабко-кисле, майже нейтральне середовище вибране на тій підставі, що при запаленні в прямій кишці рН знижується з 7,4 до 6,3-6,5.

З метою розробки методу визначення концентрації діючих речовин в діалізаті нами було досліджено їх адсорбційний спектр в фосфатному буфері з рН 6,6 в межах від 220 до 400 нм. Спектр піроксикаму складається з двох смуг поглинання з максимумами при 254 і 350 нм, з яких широкий високоінтенсивний максимум при 350 нм може бути використаний як аналітична смуга поглинання (рис.3.1).

Анестезин має максимум поглинання при 285 нм. Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчину піроксикаму в фосфатному буфері з рН 6,6 закону Бугера – Ламберта – Бера показала лінійну залежність оптичної густини від концентрації розчину в межах від $1 \cdot 10^{-5}$ до $3,5 \cdot 10^{-5}$ г/мл (рис. 3.2). В цих же межах питомий показник поглинання є практично постійним і дорівнює $244,28 \pm 2$.

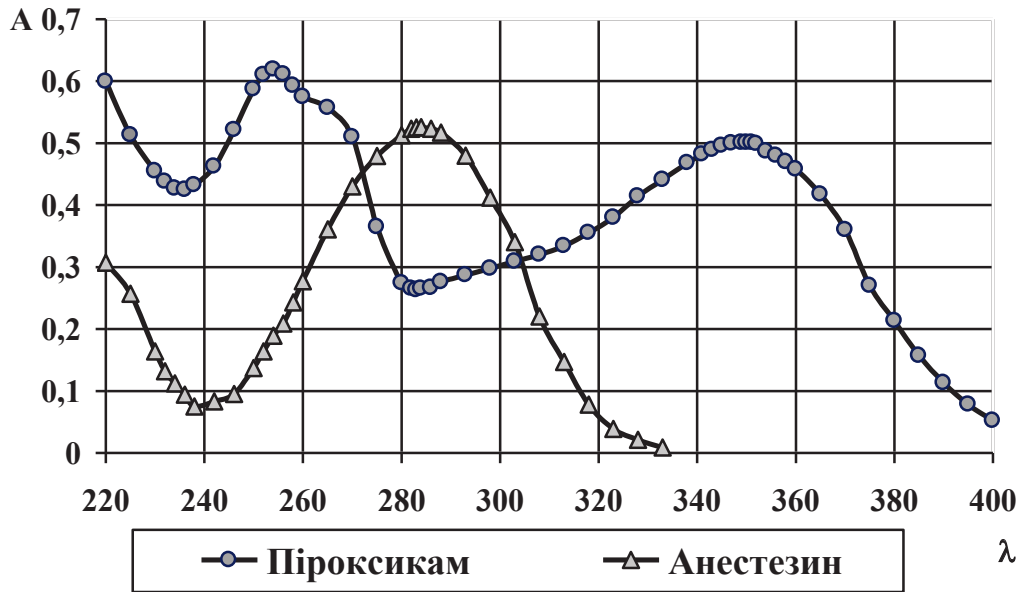


Рис. 3.1. УФ-спектр поглинання розчину піроксикаму та анестезину в буферному розчині з рН 6,6.

Градувальний графік для анестезину лінійний в межах $2 \cdot 10^{-6} - 9 \cdot 10^{-6}$ г/мл (рис. 3.3). Питомий показник поглинання є постійним і дорівнює $203,45 \pm 3,20$ (рис. 3.3).

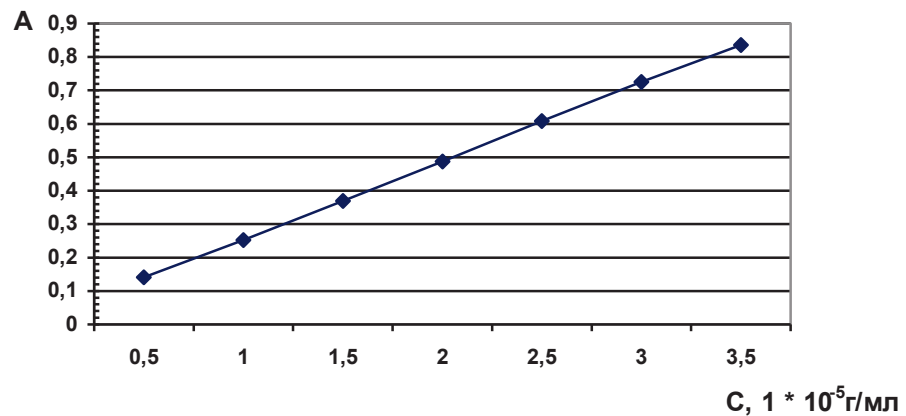


Рис. 3.2. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів піроксикаму в буферному розчині при рН 6,6.

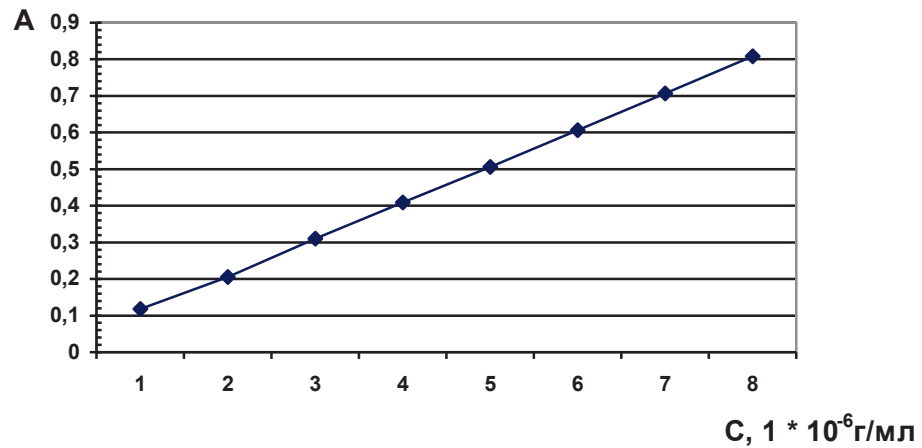


Рис. 3.3. Градуировальный график зависимости оптической густини від концентрації розчинів анестезину в буферному розчині при рН 6,6.

Концентрацію отриманих при діалізі розчинів (г) визначали за градуировальним графіком або розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих при побудові градуировального графіка:

$$A/A_{ст} = C/C_{ст};$$

$$\text{звідки } C = (A \cdot C_{ст} \cdot b) / A,$$

де A - оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{ст}$ - оптична густина стандартного розчину;

$C_{ст}$ - концентрація стандартного розчину, г/мл;

b – розведення.

При розрахунку загальної кількості речовини, що перейшла у розчин, враховували її кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.

Для кожного зразка супозиторіїв проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці. Динаміку вивільнення речовин з дослідних зразків наведено на рис. 3.4 та 3.5.

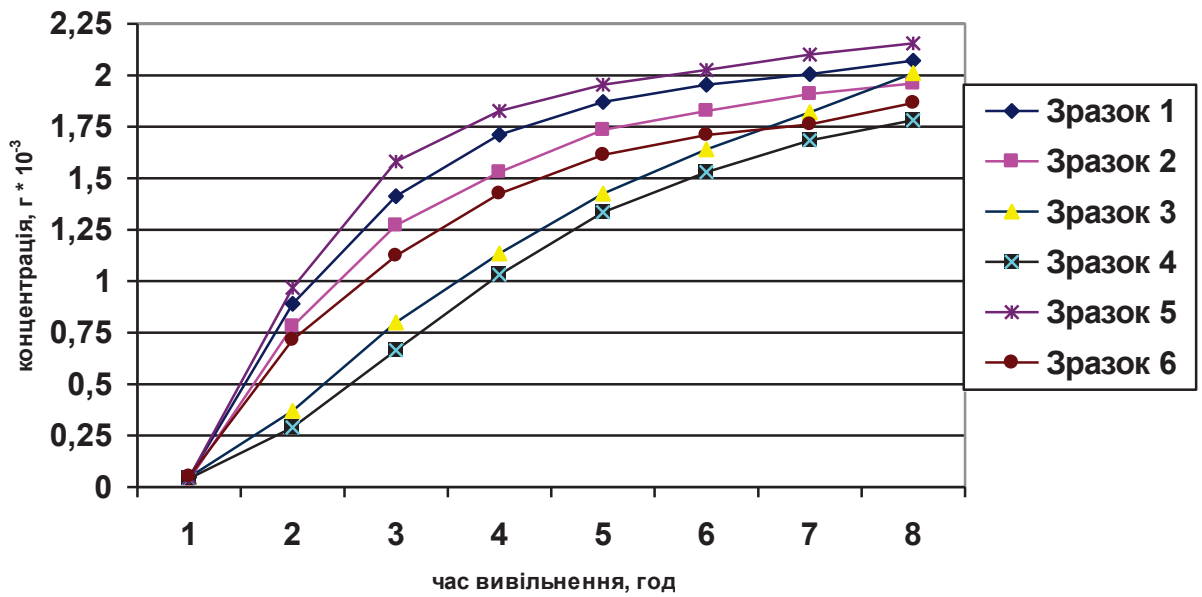


Рис. 3.4. Динаміка вивільнення піроксикаму з дослідних зразків.

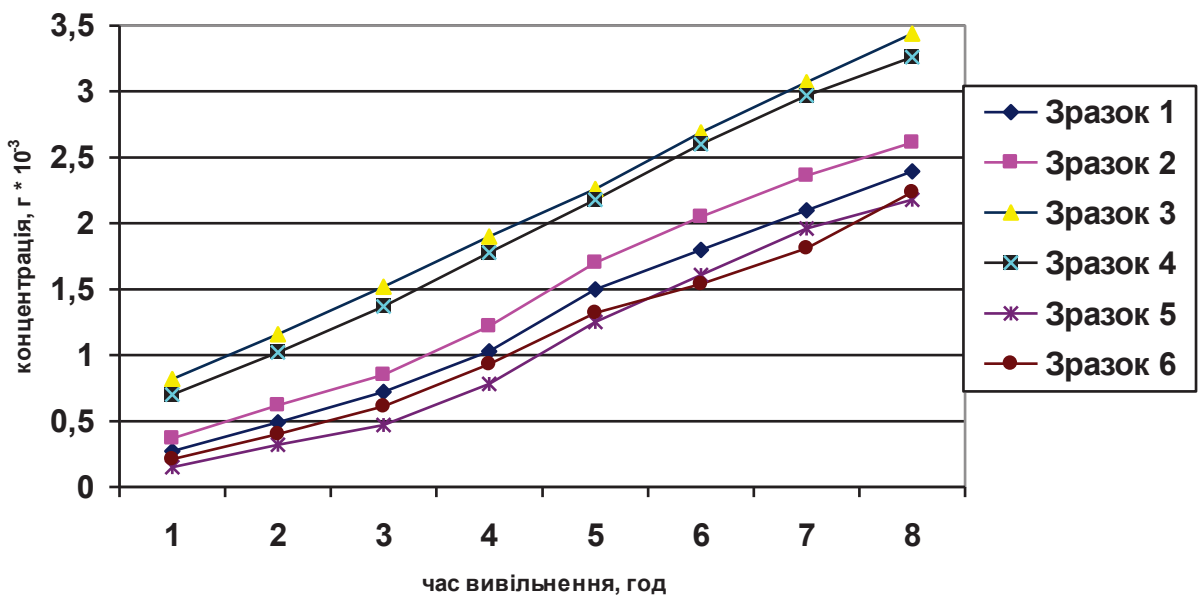


Рис. 3.5. Динаміка вивільнення анестезину з дослідних зразків.

Як видно з даних, наведених на рис. 3.4 та 3.5, концентрація діючих речовин в діалізаті з часом збільшується, але вивільнення суттєво залежить від природи супозиторної основи.

Найбільша концентрація піроксикаму в діалізаті спостерігається при дослідженні зразків на гідрофобних основах, це зразок №5 на вітепсолі та №1

на твердому жирі. З цих зразків у буферний розчин через 8 годин досліджень перейшло відповідно $2,155 \cdot 10^{-3}$ та $2,071 \cdot 10^{-3}$ г піроксикаму, що становить 1,71% та 1,035% від його загальної кількості у наважці. Але збільшення концентрації піроксикаму в діалізаті, отриманому з цих зразків, відбувається не пропорційно. Вже на четверту годину експерименту зі зразків №1 і №5 у розчин перейшло майже 86% від всього вивільненого за час дослідження піроксикаму, надалі процес діалізу майже спинився. Теж саме відбувається при вивільненні піроксикаму зі зразків №2 та №6, але з меншою інтенсивністю.

Водночас, аналізуючи кінетику вивільнення речовини зі зразків на гідрофільних основах слід відзначити постійне зростання концентрації піроксикаму впродовж всіх 8 годин. Кращий процес вивільнення спостерігається зі зразка №3 – через 8 годин кількість піроксикаму в діалізаті становить $2,01 \cdot 10^{-3}$ (1,005%) від його кількості у наважці.

В зв'язку з тим, що піроксикам введений до складу препарату як протизапальна речовина, що повинна діяти максимально довго, для оптимального фармакологічного ефекту найбільш доцільною супозиторною основою є поліетиленоксидна, яка поступово вивільняє піроксикам, і тим самим пролонгує його дію.

Процес вивільнення анестезину, як видно з рисунку 3.5 відбувається також нерівномірно зі зразків на різних основах. В перші години експерименту підвищення концентрації анестезину в діалізаті в досліді зі зразками на гідрофобних основах відбувалось дуже низькими темпами. Після 3-4 годин процесу діалізу його вивільнення з цих зразків пришвидшилося, але через 8 годин концентрація анестезину в діалізаті в досліді з гідрофобними зразками була в 1,3 рази менша за концентрацію діючої речовини в досліді з гідрофільними зразками ($2,61 \cdot 10^{-3}$ г зі зразка №2 проти $3,44 \cdot 10^{-3}$ г зі зразка №3). Слід відзначити, що вивільнення анестезину з гідрофільних супозиторних основ відбувається пропорційно протягом всього

часу експерименту. Графік залежності концентрація анестезину – час майже прямолінійний.

Однією з головних вимог до супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань є швидка та пролонгована анестезія зон запальних процесів прямої кишки. На підставі проведених досліджень можна стверджувати, що застосування анестезину у складі супозиторіїв на гідрофільній основі дозволить забезпечити швидке, ефективне та тривале знеболення. Саме тому враховуючи дані рис. 3.5 найбільш доречним при розробці супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань є використання поліетиленоксидної основи.

Таким чином, на підставі проведених біофармацевтичних досліджень для подальшого вивчення нами обрана гідрофільна поліетиленоксидна основа зі співвідношенням ПЕО-1500 до ПЕО-400 як 95 до 5 та 90. Використання цієї основи дозволить надати супозиторіям ще одну фармакологічну дію – завдяки своїм осмотичним властивостям поліетиленоксидна основа має м'який проносний ефект, що так необхідно при лікуванні проктологічних захворювань.

3.2. Дослідження впливу поверхнево-активної речовини на осмотичні властивості супозиторної основи

До недоліків поліетиленоксидної основи відносять високу осмотичну активність, що може призвести до дегідратації клітин при контакті основи зі слизовою оболонкою і тим самим погіршити стан хворого. Як відомо, осмотичну активність гідрофільної основи можна знизити додаванням поверхнево-активних речовин (ПАР). Механізм зниження осмотичної активності обумовлений здатністю гідрофільної частини ПАР утворювати водневі зв'язки з активними центрами ПЕО, а своїм довгим ліпофільним “хвостом” екранувати частину його гідроксильних груп, тим самим

перекриваючи доступ до них молекул води, змінюючи осмотичні, реологічні та деякі інші фізичні властивості супозиторної основи.

Тому метою нашої роботи став вибір виду і кількості ПАР, необхідної для зниження осмотичної активності супозиторної основи.

Для вибору ПАР досліджувалися зразки супозиторних основ з додаванням таких речовин, як твін - 80, емульгатори №1 і Т2. Кожна з ПАР використовувалась в кількості 1% від маси супозиторної основи. Співвідношення ПЕО-1500 до ПЕО-400 в основі становило 95:5 та 90:10. Склад зразків наведений в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Склад дослідних зразків

Склад	Вміст, г					
	1	2	3	4	5	6
ПЕО-400	89,10	94,05	89,10	94,05	89,10	94,05
ПЕО-1500	9,90	4,95	9,90	4,95	9,90	4,95
Емульгатор №1	1	1				
Емульгатор Т-2			1	1		
Твін-80					1	1

Для обґрунтування вибору емульгатора нами були вивчені їх осмотичні характеристики за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану, з наступним визначенням маси зразка гравіметричним методом через рівні проміжки часу. Дослідження проводили на протязі 8 годин, маса кожного зразка становила 10,0 г.

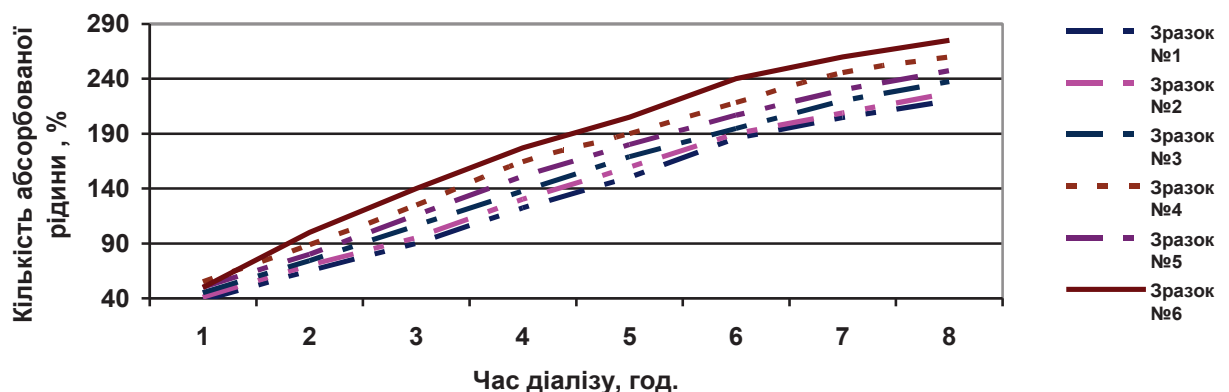


Рис. 3.6. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу

дослідних зразків.

Як середовище для діалізу використовували дистильовану воду. Результати експерименту (рис. 3.6) показали, що меншу осмотичну активність мали зразки 1 і 2, до складу яких був введений емульгатор №1.

Кількість абсорбованої рідини в цих зразках склала близько 220%. Причому, порівнюючи склади №1 та №2, спостерігали незначне зниження осмотичної активності зразка №1 в порівнянні зі зразком №2. Це обумовлюється тим, що у зразку №2 більша кількість ПЕО 1500, який має більш виражену осмотичну активність, ніж ПЕО 400. Але надалі ми використовували зразок №1, у зв'язку з тим, що на відміну від зразка №2 цей склад відповідає вимогам ДФУ з такого показника якості супозиторіїв як розчинність. При порівнянні із зразками №3-6, де кількість абсорбованої рідини досягала 280-290% (зразки з додаванням емульгатору Т2 та твін-80), можна зробити висновок, що додавання емульгатора №1 буде більш доцільним при розробці супозиторної основи.

Наступним завданням став вибір оптимальної концентрації емульгатора №1, необхідної для зниження осмотичної активності супозиторної маси. Для цього були виготовлені зразки супозиторної поліетиленоксидної основи у співвідношенні ПЕО 400 і ПЕО 1500 90:10 з додаванням емульгатора №1 в кількості 1, 3, 5, 7 и 10%. Як видно з даних (рис. 3.7), відбувається суттєве зниження осмотичної активності основи при підвищенні концентрації емульгатора №1 до 7%.

При подальшому підвищенні концентрації кількість абсорбованої води майже не змінюється та залишається на рівні 160%, що дозволяє говорити про задовільну осмотичну активність супозиторної основи, яка не призведе до порушення гідратаційного шару клітини слизової оболонки прямої кішки.

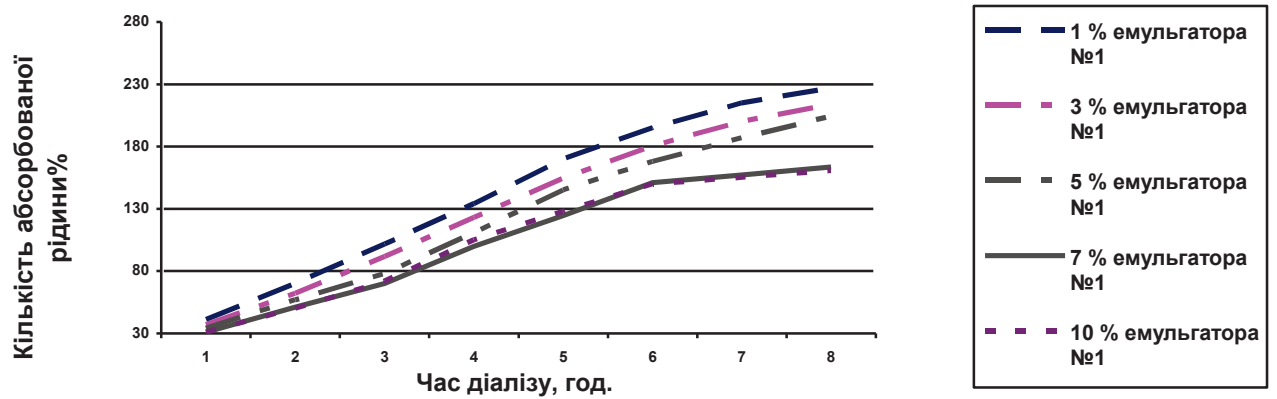


Рис. 3.7. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу зразків з різним вмістом емульгатора №1

Введення діючих речовин до складу супозиторної основи також знижує її осмотичні властивості завдяки заміні частини поліетиленоксидів на діючі речовини, які мають значно меншу осмотичну активність.

Отже, для ефективного зниження осмотичної активності супозиторіїв на гідрофільній поліетиленоксидній основі найбільш доцільним є застосування емульгатора №1 в кількості 7% від супозиторної маси. При такому співвідношенні компонентів кількість абсорбованої води дорівнює 160% від маси супозиторія, що дозволяє стверджувати про задовільну осмотичну активність, яка не призведе до порушення гідратаційного шару слизової оболонки прямої кишки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі проведених біофармацевтичних досліджень було обрано поліетиленоксидну основу.
2. Встановлено, що додавання емульгаторів до складу супозиторної поліетиленоксидної основи призводить до зниження її осмотичної активності.
3. Найбільш активно знижується поглинання рідини основою при додаванні емульгатору №1.
4. Доведено, що оптимальною концентрацією емульгатору №1 у складі основи є 7%, що відповідає поглинанню 160% рідини за 8 годин діалізу.
5. На підставі отриманих результатів досліджень обрано склад основи супозиторіїв для застосування у проктології.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних джерел показує, що проктологічні захворювання є актуальною проблемою сучасної медицини, що робить доцільним розробку нових лікарських засобів комбінованої дії. Патогенез проктологічних захворювань потребує застосування препаратів комбінованої дії які проявляють репаративну, протизапальну, знеболюючу дію.

2. На підставі проведених біофармацевтичних досліджень було обрано поліетиленоксидну основу.

3. Встановлено, що додавання емульгаторів до складу супозиторної поліетиленоксидної основи призводить до зниження її осмотичної активності. Найбільш активно знижується поглинання рідини основою при додаванні емульгатору №1.

4. Доведено, що оптимальною концентрацією емульгатору №1 у складі основи є 7%, що відповідає поглинанню 160% рідини за 8 годин діалізу.

5. На підставі отриманих результатів досліджень обрано склад основи супозиторіїв для застосування у проктології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамзон А.А. Поверхностно-активные вещества. Л. : Химия, 1981. 304 с.
2. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій / за ред. Г.К. Палія. К. : Здоров'я, 1997. 201 с.
3. Антисептичні властивості ректальних супозиторіїв. / О.В. Шаповал, В.Л. Цуман, О.І. Файзулін, А.І. Воскобойніков, А.А. Чаус. *Запорізький медичний журнал*. 2016. №3. С. 30-35.
4. Ашкурков М.Г. Диагностика и распространенность проктологических заболеваний. *Доктор*. – 2017. – № 1. – С. 64–67.
5. Безугла О.П., Фадейкіна А.Г., Лисокобилка О.О. Дослідження вивільнення деяких лікарських речовин з різних основ для мазей і супозиторіїв. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 26-29.
6. Богачин О.Г., Светличная Н.В. Анализ рынка нестероидных противовоспалительных средств и анальгетиков – антипиретиков в Украине. *Провизор*. 2014 №5. С.18-19.
7. Вивчення впливу фармацевтичних факторів на вивільнення фенольного гідрофобного препарату прополісу із супозиторіїв. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, В.К. Яковенко, Л.І. Вишневська. *Вісник фармації*. 2012. №2(38). С. 33 – 36.
8. Виробництво м'яких лікарських форм в Україні / Ляпунов М.О., Безугла О.П., Шаталов В.І., Коваль О.О. *Ліки України*. 2013. №2. С.22-25.
9. Вовк Е.И. Рациональная фармакотерапия – фактор успешного лечения геморроя. *РМЖ*. 2014. Т.10, № 2. С. 73-77.
10. Мисник І.О., Бондаренко А.С., Безрукавий Є.А. Розробка супозиторіїв протизапальної дії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології : збірник наукових праць. Випуск 9 (5 листопада 2021 г). Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 85.

11. Государственная Фармакопея СССР. Вып 1. Общие методы анализа. 11-е изд. М. : Медицина, 1987. 336 с.
12. Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС) Госкоммедбиопрот. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. X. : ООО «РИРЕГ», 1996. 784 с.
13. Державна служба статистики України. Електроний ресурс. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
14. Державна Фармакопея України : в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
15. Державна Фармакопея України : в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
16. Дмитрієвський Д.І., Малоштан Л.М. Розробка складу та дослідження вагінальних супозиторіїв з глюкокорибіном. *Вісник фармації*. 2015. №3(43). С. 24-27.
17. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. 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.
18. Дроговоз С.М. Фармакологія в схемах и таблицах: Учебное пособие. Х., 2013. 123 с.
19. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. Х., 2002. 408 с.
20. Дроговоз С.М., Черпак Л.Н. Современные НПВС на фармацевтическом рынке Украины. *Провизор*. 2011. № 3. С. 51.

21. Дослідження в області створення супозиторних основ і нової номенклатури супозиторіїв різної спрямованості дії / Н.Г. Козлова, І.Н. Довга, О.Є. Замараєва, В.В. Палій. *Фармацевтичний журнал*. 2014. №1-3. С. 15-21.
22. Клиническая фармакология в 2 т / И.А. Зупанец, С.В. Налетов и др. Х. : Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. 400 с.
23. Капуллер Л.Л, Ривкин В.Л. Геморрой: патогенез, клиника, лечение. М. Медицина, 1976. 276 с.
24. Компендіум – лікарські препарати 2016 / Під. ред. В.Н. Коваленко, О.П. Вікторова. К. : Моріон, 2016. 1920 с.
25. Константинова Г.Д., Зубарев.А.Д. Градусов Е.Г. Флебология. М.: Изд. дом Видар. М., 2010. 154 с.
26. Калінін К.В, Губар В.І. Актуальні проблеми створення нових лікарських препаратів для лікування проктологічних захворювань. Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії.: Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. семінару. Х. : НФаУ, 2014. С.129-132.
27. Деркач М.В., Степанчук Н.М. Розробка нового препарату для лікування геморою та його ускладнень. Молодь – медицині майбутнього: Тез. доп. міжнарод. наук. конф. Одеса, 2012. С.95.
28. Кухтенко О.С., Рубан О.А., Чуєшов В.І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Тез. доп. міжнар. конф. Х. : НФаУ, 2005. С.243-244.
29. 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.
30. Кухтенко О.С., Рубан О.А., Чуєшов В.І. Розробка технології отримання супозиторіїв «Проктопантезин». *Український вісник психоневрології*. 2006. Т. 14, вип. 2 (47). С. 71-73.
31. Кухтенко О.С., Рубан О.А., Шевченко І.М. Дослідження осмотичної активності супозиторних основ. Досягнення та перспективи

розвитку фармацевтичної галузі України: Тез. доп. міжнар. конф. Х. : НФаУ, 2005. С. 244-245.

32. Кухтенко О.С., Ханін В.А., Грудько В.О. Розробка кількісного аналізу діючих речовин супозиторіїв “Проктопантезин”. *Фармацевтичний журнал* 2006 №6 С. 65-68.

33. Маркіанова В.В., Донець Т.Ю. Вивчення реологічних властивостей супозиторіїв. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Тез. доп. міжвуз. студ. наук. конф. Х.: НФаУ, 2016. С. 138.

34. Промислова технологія ліків : підручник для студ. виш. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с. : іл.

35. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах. / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, А.Г. Фадейкина, А.А. Лысокобылка. *Фармаком*. 1999. № 6. С. 10-16.

36. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справ. / Под ред. Н.Б.Николаева, Б.Р.Альперовича, В.Н.Созинова. М.: АстраФармСервис, 2014. 1504 с.

37. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева. Харьков : Издательство НФаУ, “Золотые страницы”, 2003. 288 с.

38. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2-х т., Т.2. / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др. Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. Х. : Изд-во НФаУ, 1999. 431 с.

39. Antihemorrhoidal therapy / S. Ardizzone, С.М. Petrillo, С.М. Antonacci, G. Biancci Porro. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. Vol. 10, №12. P. 957-960.

40. Brody T., Larner J., Minneman K. Human Pharmacology. Molecular to Clinic. Boston : Mosby, 2018. 1001 p.

41. European Pharmacopeia. – 4 ed. Strasburg : Council of Europe, 2012. 2416 p.
42. Faubion W.A. Jr., Loftus E.V. Jr., Harmsen W.S. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 121, №6. P. 255-260.
43. Sakagami M. Practical proctology. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014. Vol. 43, №8. P. 1254.
44. Spocner D.F. Microbiological criteria for non sterile pharmaceuticals. *Manufact.Chemist*. 2015. Vol.56, №5. P.71-75.
45. The influence of therapy rectal diseases / L. Benda, H. Dittrich, P. Ferenzi, H. Frank, F. Wewalka. *Wien Klin Wschr*. 2016. Vol. 3, №6. P. 678-683.
46. The United States Pharmacopeia 23 d ed – US Pharmacopoeial Convention, Inc. 2005. 2391 p.
47. Treatment of hemorrhoids / J.P. Wright, T.A. Winter, S.Candy, I. Marks. *Diseases and Sciences*. 1999. Vol. 44, № 9. P. 1899-1901.
48. Leppik, I. E., Patel, S. I. Intramuscular and rectal therapies of acute seizures. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015. Vol. 49. P. 307-312.
49. Liu Y., Wang X., Liu Y., Di X. Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen. *AAPS PharmSciTech*. 2018. Vol. 19 (1), P. 338-347.
50. Akl, M. A., Ismael, H. R., Abd Allah, F. I. Tolmetin sodium-loaded thermosensitive mucoadhesive liquid suppositories for rectal delivery; strategy to overcome oral delivery drawbacks. *Drug development and industrial pharmacy*. 2019. Vol. 45(2), P. 252-264.
51. Matsumoto, A., Murakami, K., Watanabe, C. Improved systemic delivery of insulin by condensed drug loading in a dimpled suppository. *Drug discoveries & therapeutics*. 2017. Vol. 11(6), P. 293-299.
52. Mesquita, L., Galante, J., Nunes, R. Pharmaceutical Vehicles for Vaginal and Rectal Administration of Anti-HIV Microbicide Nanosystems. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11(3), P. 145.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

Сучасні досягнення фармацевтичної справи

**Збірник наукових праць
Випуск 1**

**Харків
2022**

УДК 615.1
С 89

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишнеvsька Л. І., доц. Семченко К. В., доц. Марченко М. В., доц. Ковальова Т. М., ас. Коноваленко І. С.

Відповідальні секретарі: доц. Семченко К. В., доц. Марченко М. В.

С 89 **Сучасні досягнення фармацевтичної справи: збірник наукових праць, випуск 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. – 264 с.**

Modern achievements of pharmaceutical business: collection of scientific works, issue 1. – Kharkiv, NUPh publishing house, 2022. – 264 p.

Збірник містить матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (10-11 листопада 2022 р.).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, контролю якості, стандартизації лікарських засобів, а також організації фармацевтичної справи на сучасному етапі.

Для широкого кола магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, фармацевтичних фірм, викладачів ЗВО.

Collection contains materials of the X International scientific-practical conference “Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology” (November 10-11, 2022).

Theoretical and practical aspects of the development, production, quality control, standardization of medicinal products, as well as the organization of the pharmaceutical business at the current stage are considered.

This collection is intended for a wide range of graduate students, doctoral students, employees of pharmaceutical and biotechnological enterprises, pharmaceutical companies, teachers of higher educational institutions.

Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

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

Матеріали подаються мовою оригіналу

УДК 615.1
© НФаУ, 2022



ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСМОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СУПОЗИТОРІВ

Олексійчук А. А., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Консервативне лікування захворювань прямої кишки набуває все більшого значення. Це пов'язано зі значною поширеністю цих захворювань і з небажанням хворого на хірургічне втручання. Нажаль, зараз немає достатньо дієвого засобу, який би забезпечував повне одужання.

Для зменшення запалення до складу супозиторіїв пропонується ввести піроксикам, який відноситься до класу нестероїдних протизапальних засобів і забезпечить тривалу дію препарату та можливість його використання у невеликій дозі. Як основа-носіє використовується суміш макроголів різної молекулярної маси, які мають суттєві переваги перед гідрофобними основами-носіями і полягають у здатності розчиняти більшість лікарських речовин, крім цього, з них значно краще та швидше, ніж з гідрофобних основ проходить вивільнення та всмоктування діючі речовини. Але ці основи мають суттєвий недолік – висока дегідратуюча активність, що може призвести до дегідратації та осмотичного шоку клітин при контакті основи зі слизовою оболонкою і тим самим погіршити стан хворого. Тому одним з важливих завдань при використанні макроголів у складі супозиторних основ це зниження їх осмотичної активності.

Мета дослідження. Метою нашої роботи став вибір виду та кількості поверхнево-активних речовин (ПАР), необхідних для зниження осмотичної активності супозиторної основи.

Методи дослідження. З метою вибору ПАР нами було вивчено дегідратуючі властивості основ за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану, з подальшим визначенням маси зразка гравіметричним методом через рівні проміжки часу. Як середовище для діалізу використовували дистильовану воду.

Основні результати. Встановлено, що додавання ПАР до складу супозиторної макрогольної основи призводить до зниження її осмотичної активності. Осмотичну активність гідрофільної основи можна знизити додаванням поверхнево-активних речовин у необхідній концентрації.

Механізм зниження осмотичної активності обумовлений здатністю гідрофільної частини ПАР утворювати водневі зв'язки з активними центрами макроголів, а своєю довгою ліпофільною частиною екранувати частину його гідроксильних груп, тим самим перекриваючи доступ до них молекул води, при цьому змінюючи осмотичні, реологічні та інші властивості досліджуваної супозиторної основи.

Висновки. Найбільш активно знижується поглинання рідини основою при додаванні емульгатора №1 і оптимальна концентрація його в складі супозиторної основи становить 7%, що відповідає поглинанню 160% рідини за 8 годин діалізу. На підставі отриманих результатів досліджень вибрано склад супозиторної основи для застосування в терапії захворювань прямої кишки.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

«15» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Аліни ОЛЕКСІЙЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»
керівник кваліфікаційної роботи: Євген БЕЗРУКАВИЙ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: На підставі фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтувати оптимальний склад основи супозиторіїв з піроксикамом для застосування у проктології.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 3, рисунків – 10

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
2	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
3	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022

7. Дата видачі завдання: 15 вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання до ЕК	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Аліна ОЛЕКСІЙЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Євген БЕЗРУКАВИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 194-ст.
по Національному фармацевтичному університету
від 07 грудня 2023 року

Про зміну прізвища

На підставі заяв здобувачів вищої освіти, клопотання декана факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Наталії ЖИВОРИ

12. Змінити прізвище в зв'язку з отриманням нового паспорту:

2.1. Лось Аліні Анатоліївні – 5 курс Фс18(4,5з)мед-02б група (9 семестр 2022/2023 н.р.), спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма, яка навчається за контрактом на Олексійченко (копія свідоцтва про шлюб серія І-ОК № 346575).

Декана факультету фармацевтичних
технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Лось Аліна Анатоліївна	Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом	Research on the development of suppositories with piroxicam	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Безрукавий Є.А.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ Шевченко В.О.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 110647 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Лось Аліни Анатоліївни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом / Research on the development of suppositories with piroxicam», 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

1%

10%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Аліни ОЛЕКСІЙЧЕНКО

на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»

Актуальність теми. Незважаючи на переваги ректального шляху доставки ліків він відносно недостатньо використаний. Цей шлях може використовуватися для введення препаратів як місцевої, так і системної дії. Одним з таких препаратів є піроксикам, який є перспективним АФІ, але важко розчиняється у воді. Він відноситься до класу НПЗЗ. Отже, розробка лікарських препаратів на основі піроксикаму розширить асортименту ректальних лікарських засобів для лікуванні проктологічних захворювань.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Досліджено вплив виду допоміжних речовин та їх концентрації на фармако-технологічні і біофармацевтичні властивості супозиторної маси та якість готового продукту.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Дана випускна кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил, встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Випускна кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____

Євген БЕЗРУКАВИЙ

«08» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Аліни ОЛЕКСІЙЧЕНКО

на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»

Актуальність теми. Перспективним протизапальним засобом є піроксикам - це ефективний лікарський засіб тривалого періоду напіввиведення. А враховуючи, що у роботі він використовується у формі ректальних супозиторіїв, у яких його можна використовувати у меншій концентрації та уникнути такого недоліку як погана розчинність, тема є актуальною.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу супозиторіїв.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано склад супозиторіїв з піроксикамом.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено експериментальні дослідження із обґрунтування розробки складу супозиторіїв з піроксикамом.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, друкарські помилки, незначні недоліки в оформленні роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу, обговоренням та відповідає вимогам до випускних кваліфікаційних робіт, рекомендовано до захисту у ЕК НФаУ.

Рецензент _____

доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)мед-02б групи НФаУ 2023 року випуску Аліни ОЛЕКСІЙЧЕНКО
(прізвище, ім'я)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент к.фарм.н., доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)мед-02б групи Аліни ОЛЕКСІЙЧЕНКО
(прізвище, ім'я)

на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Аліна ОЛЕКСІЙЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з розробки супозиторіїв з піроксикамом»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна ОЛЕКСІЙЧЕНКО виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Євген БЕЗРУКАВИЙ

«08» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«08» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /