

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ РОСЛИННИМИ
ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ПРОКТОЛОГІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Ф20Фм(2.63)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Микита КРАЛІН

Керівник: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., професор Олександр КУХТЕНКО

Рецензент: завідувач кафедри біотехнології, д.фарм.н.,
професор Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено аналіз фармацевтичного ринку препаратів за групою C05A X «Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування», проаналізовано питання лікування проктологічних захворювань. Проведені дослідження з підбору складу діючих (за літературою) та допоміжних (експериментально) речовин. Визначено вплив температури на технологічний процес виготовлення супозиторіїв. Розроблено технологічну схему виробництва.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 53 сторінки, містить 5 таблиць, 6 рисунків, 45 джерел літератури.

Ключові слова: супозиторії, рослинні компоненти, макроголи, температура, технологічний процес

ANNOTATION

The analysis of the pharmaceutical market of drugs according to group C05A X "Other means for the treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use" is presented, the issues of treatment of proctological diseases are analyzed. Researches on selection of structure of operating (according to literature) and auxiliary (experimental) substances are carried out. The influence of temperature on the technological process of manufacturing suppositories is determined. The technological scheme of production is developed.

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 53 pages, contains 5 tables, 6 figures, 45 references.

Key words: suppositories, plant components, macrogols, temperature, technological process

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1 Досягнення в системах ректальної доставки ліків	9
1.2 Супозиторії у фармацевтичній практиці	17
1.3 Захворювання аноректальної області.....	24
1.4 Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування проктологічних захворювань	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	30
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
2.1. Обґрунтування методології досліджень	31
2.2. Характеристика об'єктів досліджень	32
2.3. Методи дослідження	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	37
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	38
3.1. Експериментальне визначення супозиторної основи.....	38
3.2. Розробка і обґрунтування технології виробництва супозиторіїв із комбінованим густим екстрактом	46
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	54
ВИСНОВКИ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	56
ДОДАТКИ.....	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – Акціонерне товариство

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВАТ – Відкрите акціонерне товариство

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГФ XI – Государственная (державна) фармакопея

ДЗ – державний заклад

ДП – державне підприємство

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕЗТ – екстракція зі змінним тиском

ЄФ – Європейська фармакопея

ЗАТ – Закрите акціонерне товариство

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МКЯ – методика контролю якості

МНН – міжнародна непатентована назва

МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України

НВЦ – науково-виробничий центр

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПАТ – Публічне акціонерне товариство

ПП – приватне підприємство

ПрАТ – приватне акціонерне товариство

СОП – стандартні операційні процедури

ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю

ФФ – фармацевтична фабрика

ФП – фармацевтичне підприємство

ХНМУ – харківський національний медичний університет

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЦНС – центральна-нервова система

DER (drug extract ratio) – співвідношення вихідного матеріалу до одержаного екстракту

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. Створення препаратів рослинного походження є складним завданням у фармацевтичній технології через складні фізико-хімічні властивості цих багатокомпонентних матеріалів. Необхідно враховувати потенційну нестабільність фармакологічно активних і співактивних речовин, а також несумісність і взаємодію екстрагованих сполук і допоміжних речовин. Мікробне забруднення застосованого рослинного матеріалу може обмежити термін зберігання продуктів. У наш час, крім традиційних фармакопейних водних, етанольних або (частково) сухих екстрактів, використовуються рідкі, напівтверді або тверді лікарські форми цих екстрактів, наприклад, супозиторії, сиропи, соки, краплі, лініменти, гелі.

Якість та стабільність препарату, його терапевтична ефективність, знаходяться у прямій залежності від технології його виготовлення. Тому, при створенні нових лікарських препаратів розробці технології приділяють особливу увагу. У зв'язку з тим, що одним з основних технологічних факторів є температурний режим виробництва супозиторіїв, для визначення оптимальної технології виготовлення препарату нами було проаналізовано структурно-механічні властивості супозиторної основи та маси із вмістом рослинних компонентів. Ці дані дозволяють визначити температурні режими приготування супозиторної маси та введення діючих речовин до основи.

Мета дослідження. Розробити літературно та експериментально обґрунтований склад лікарського засобу для лікування проктологічних захворювань із вмістом рослинних компонентів та визначити режим виготовлення супозиторіїв.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури відносно сучасної

фармакотерапії проктологічних захворювань з урахуванням етіології та патогенезу, провести аналіз стану фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів групи C05A X Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування.

- теоретично та експериментально обґрунтувати методичний підхід до розробки лікарського засобу;
- провести комплексні структурно-механічні, фізико-хімічні, дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу.
- дослідити вплив температури на процес виготовлення супозиторіїв
- розробити технологічну схему виробництва супозиторіїв.

Практичне значення отриманих результатів. Було вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості супозиторіїв. Проведений комплекс досліджень дозволив встановити температурний режим виготовлення супозиторіїв.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді (Додаток 1):

1. Кралін М. В., Ніколайчук Н. О., Кухтенко О.С. (керів.) Дослідження фармакотехнологічних показників при розробці супозиторіїв. Youth Pharmacy Science: матеріали III Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2022 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2022. – 116-118 с.

Завдання дослідження. Дослідити фармацевтичний ринок препаратів із вмістом рослинних компонентів. За допомогою даних літератури визначити склад діючих речовин та експериментально обґрунтувати допоміжні речовини.

Дослідити вплив температури на технологію виготовлення супозиторіїв.

Об'єкт дослідження. Екстракт ромашки, екстракт каштану, модельні зразки супозиторіїв із вмістом комбінації ЛРС, модельні зразки супозиторної

ОСНОВИ.

Предмет дослідження. Фармакотехнологічні показники супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених задач були використані органолептичні (опис, однорідність та ін.), фізико-хімічні (дослідження рН), структурно-механічні (дослідження реологічних параметрів) та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально одержаних результатів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 53 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 5 таблицями та 6 рисунками.

Список використаної літератури містить 45 джерел, у тому числі 30 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Досягнення в системах ректальної доставки ліків

Супозиторії не набули такого рівня прийнятності, поваги та використання, як більшість інших лікарських форм. Ректальне введення не часто є першим шляхом вибору, але воно стає хорошою альтернативою, коли пероральний шлях недоцільний. [18,25,34].

Нові системи ректальної доставки ліків, включаючи порожнисті супозиторії, термочутливі та мукоадгезивні рідкі супозиторії та системи наночастинок, вбудовані у відповідний транспортний засіб, запропонували більший контроль над доставкою молекул ліків для локальної або системної дії. Крім того, охоплюються різні методи оцінки *in vitro*–*in vivo* систем ректальної доставки ліків, які є такими ж важливими, як і рецептура, і повинні виконуватися з використанням відповідної методології. Постійні дослідження та розробки в цій галузі доставки ліків можуть розкрити прихований потенціал ректальних систем доставки ліків [17,26].

Системи доставки ліків можна використовувати для модуляції терапевтичної концентрації ліків залежно від захворювання та стану пацієнта. У той час як пероральний та парентеральний шляхи доставки ліків залишаються найбільш часто використовуваними шляхами, ректальна доставка також є ефективним підходом не лише для систематичного лікування, але й для локалізованої дії. Ректальний шлях введення ліків використовувався протягом століть, особливо для дітей, літніх людей та пацієнтів у коматозному стані. Однак через проблеми конфіденційності та культурні бар'єри ректальним введенням ліків нехтують або уникають для доставки терапевтично активної частини в деяких країнах. Незважаючи на ці занепокоєння, ректальне введення препарату є вибором для післяопераційного лікування, коли пацієнти втрачають свідомість,

блюють або не можуть ковтати, або неохоче ставляться до парентерального введення. Існує кілька типів традиційних ректальних лікарських форм, таких як супозиторії, клізми, креми, мазі, гелі та ректальні капсули.

Ректальний шлях введення ліків має наступні переваги перед пероральним:

1. Доставка ліків дітям, літнім пацієнтам, пацієнтам з коматозним станом або блювотою, де ковтання може бути утрудненим;
2. Захист ферментативно нестабільних препаратів через відсутність ферментів у прямій кишці, таких як інсулін;
3. Мінімальний метаболізм першого проходження препарату за умови, що супозиторій вводять на відповідну відстань у пряму кишку;
4. Запобігання впливу на слизову оболонку шлунка подразників, таких як нестероїдні протизапальні препарати;
5. Покращена ефективність локалізованого лікування деяких станів, таких як геморой та запор. За допомогою сучасної фармацевтики та нових систем ректальної доставки лікарських засобів стало можливим вища біодоступність і контрольоване вивільнення препарату. Інтеграція різних методів формулювання та основних фізіологічних принципів привела до розробки деяких перспективних RDDS. Такі системи можуть бути модифіковані, щоб вони діяли локально або систематично, і вони можуть бути негайного або тривалого випуску [22,26].

Анатомія прямої кишки та обсяг вибору ліків Анатомічно пряма кишка утворює дистальний відділ товстої кишки. Нормальна пряма кишка дорослої людини має довжину приблизно 12–15 см і відхиляється за трьома бічними вигинами: верхньою, середньою та нижньою. Вважається циліндричним органом, який не містить ворсинок або мікроросинок на поверхні просвіту і в основному пов'язаний з всмоктуванням і повторним всмоктуванням води з вмісту шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Повідомляється, що середня площа ректальної поверхні становить близько 200–400 см², а рН становить 7,2–7,4, що варіюється від пацієнта до пацієнта, тоді як середній об'єм ректальної рідини

становить 1–3 мл. Пряма кишка структурована стовпчастими епітеліальними клітинами разом з келихоподібними клітинами, які відповідають за секрецію слизової. Слиз утворює шар приблизно 100 мм, який діє як захисний засіб для епітелію прямої кишки, а також є бар'єром для всмоктування ліків. Пряму кишку дренують три гемороїдальні вени: поверхнева, середня та нижня. Поверхнева вена впадає з верхнього відділу прямої кишки в портальний кровообіг, тоді як середня і нижня вени вливаються з нижньої прямої кишки безпосередньо в системний венозний кровообіг. Портосистемне шунтування та лімфатичний дренаж прямої кишки відіграють важливу роль у системній абсорбції ліпофільних препаратів, і тому ректальний шлях можна вважати кандидатом для системного лікування [33].

Ректальний шлях може мінімізувати метаболізм першого проходження ліків, залежно від положення препарату в прямій кишці. Якщо препарат досягає кінця товстої кишки, препарат може загубитися в портальному кровообігу. Всмоктування різних лікарських сполук, таких як протисудомні, протизапальні засоби, заспокійливі, проносні, анальгетики, протиблювотні та антибіотичні препарати, досліджували після введення різних ректальних лікарських форм. Основні шляхи всмоктування з прямої кишки трансклітинні або параклітинні; однак не повідомлялося про транспорт, опосередкований. Показано, що ректальна деградація препарату є відносно нижчою, ніж у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту через відсутність ферментів у прямій кишці [27].

Помічено, що більшість АФІ, розроблених для ректального введення, мають високі значення $\log p$ і є малими молекулами (молекулярна маса <500 г/моль). Це може бути причиною їх швидкого всмоктування через слизову прямої кишки. Однак, як і при пероральному введенні, інші фактори, такі як ректальний рН, вивільнення лікарського засобу, час перебування, кількість ректальної рідини, вміст прямої кишки, рухливість стінки прямої кишки та поширення препарату в області прямої кишки, відіграють важливу роль у визначенні

швидкість і ступінь поглинання (рис. 1)

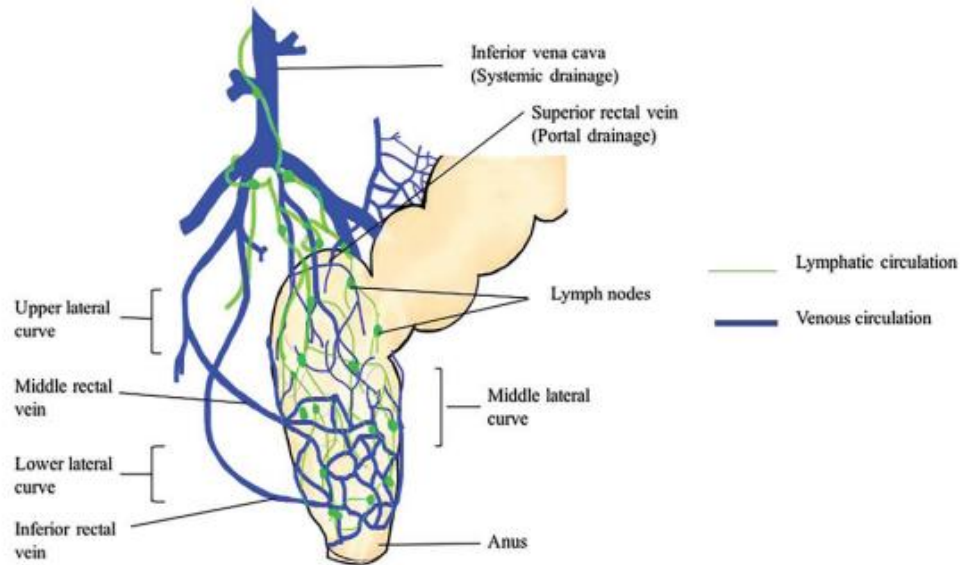


Рисунок 1. Схема венозного та лімфатичного дренажу з прямої кишки та портосистемного шунтування.

Епідеміологія ректальних лікарських форм Протягом вісімнадцятого століття ректальні лікарські форми використовувалися для лікування запорів або як стимулятор кишечника, щоб допомогти пацієнтам вивести вміст кишечника. Ранні рецептури були виготовлені з деяких модифікованих природних джерел, таких як мед або тваринний жир, який пізніше був замінений маслом какао, а потім, зрештою, іншими основами супозиторіїв, що змішуються з водою, такими як поліетиленгліколь (PEG), основи гліцерогелатину, а нещодавно — основи емульгування, такі як тригліцериди рослинних олій. Спочатку лікарські форми супозиторіїв використовувалися як альтернатива клізмам, а згодом були введені різні ректальні лікарські форми, такі як креми, мазі, капсули та тампони.

Останнім часом спостерігається зростання інтересу до розробки дозованих форм з більш контрольованим вивільненням, ніж звичайні склади. Особлива

увага приділяється досягненням у розробці нових RDDS [19].

Традиційні ректальні лікарські форми Відсутність сприйняття та переваги пацієнта до ректального способу введення означало, що ректальне введення ліків не було вивчено в тій же мірі, як інші шляхи введення. Тим не менш, традиційні ректальні лікарські форми вже доступні в багатьох країнах. Їх можна розділити на тверді, рідкі та напівтверді лікарські форми.

Тверді ректальні лікарські форми. Тверді ректальні лікарські форми – це препарати з фіксованою дозою, призначені для доставки ректальним шляхом і включають супозиторії, капсули та таблетки або порошок для відновлення.

Супозиторії Супозиторії є твердими одноразовими лікарськими формами, які містять активну сполуку, розчинену або суспендовану в основі супозиторію, яка при розплавленні або розчиненні у фізіологічних умовах вивільняє АФІ для локальної або системної дії. Залежно від фізико-хімічних властивостей препарату та сумісності з основами для приготування супозиторіїв можна використовувати різні основи. Різниця у фізико-хімічних властивостях лікарської та супозиторної основ може бути ефективно використана для модифікації вивільнення та всмоктування препарату. Залежно від місця введення та групи лікування супозиторії випускаються різних розмірів [12,14,16].

Ректальні капсули, таблетки або порошок для відновлення Ректальні капсули використовувалися для покращення абсорбції деяких препаратів, таких як лідокаїн і пропранолол, які інтенсивно метаболізуються шляхом метаболізму першого проходження. Проте існує обмежена кількість ректальних капсул, таблеток або порошку для відновлення.

Рідкі ректальні лікарські форми Будь-який розчин, емульсія або суспензія для ректального введення називають клізмою або мікроклізмою, якщо об'єм введення невеликий, наприклад 5–10 мл. Ці склади містять олію, гліцерин або низькомолекулярний макрогол як носій.

Обсяг для введення може варіюватися від 2,5 мл до кількох сотень

мілілітрів, і для полегшення введення можна використовувати аплікатори, такі як Masy CatheterVR, нещодавно схвалений FDA медичний пристрій для ректального введення рідин. Клізми використовуються для ректальної стимуляції, щоб ініціювати дефекацію перед оперативними процедурами, а також для локалізованого лікування запальних захворювань кишечника або виразкового коліту або як середовище для введення контрастної речовини. перед рентгенографічним дослідженням. Незважаючи на те, що мікроклізми є більш вигідними, ніж клізми великого об'єму, вартість упаковки та транспортування робить їх менш сприятливою формою, ніж клізми великого [28,36].

Напівтверді ректальні лікарські форми Гелі, мазі та креми є звичайними ректальними напівтвердими лікарськими формами, в яких АФІ диспергований або на гідрофільній (наприклад, PEG 1500 і 4000), або на ліпофільній основі (наприклад, какао-масло, вітепсол) разом з допоміжними речовинами. Наприклад, гліцерин або твин 80 для покращення всмоктування.

Напівтверда суміш упакована в розбірну тубу з аплікатором. Вибір основи для будь-якого напівтвердого препарату впливає на вивільнення лікарського засобу через розчинність АФІ в основах. Поточні комерційні аплікатори постачаються окремо або попередньо наповнені складом. Напівтверді препарати, що містять протизапальні препарати або анестетики окремо або в комбінації, широко використовуються для локалізованого лікування. Діазепам був успішно сформульований у ректальному гелі, і було виявлено, що він ефективно доставляється в системний кровообіг. Ця формула корисна для лікування гострих повторюваних судом, оскільки вона збільшує час без судом на 12 годин і зменшує частоту і тривалість судом.

Супозиторії порожнистого типу Супозиторії порожнистого типу (ПТ) з'явилися в 1980-х роках, і були вивчені різні АФІ для модуляції характеристик вивільнення з цих складів. ПТ супозиторії містять порожнину, яка може вмістити тверду речовину, рідину або гель. Для створення порожнини в супозиторії

використовується спеціальна форма, оснащена стрижневим адаптером. Як дві фази, ПТ супозиторії можуть запобігти взаємодії між молекулою лікарського засобу та основою супозиторію, усунувши стадію спільного нагрівання, і, таким чином, можуть вмістити термолабільні АФІ у своїй порожнині [12,16].

Іншою перевагою супозиторіїв ПТ є те, що препарат може бути введений в оболонку, а також у порожнину, що може забезпечити швидке вивільнення ліків із ядра з наступним пролонгованим вивільненням з оболонки.

Супозиторії ПТ були розроблені та оцінені на предмет впливу різних добавок до препарату для підвищення абсорбції ліків, таких як α -циклодекстрин і деканоат натрію. Було проведено дослідження з використанням системи ПТ для доставки індометацину. Самоемульгуюча система складалася з ненасиченої жирної кислоти та неіонної поверхнево-активної речовини, яка розчиняла індометацин, була наповнена серцевиною, і було виявлено збільшення ректального всмоктування індометацину приблизно на 41% порівняно з наповненим порошком ПТ супозиторієм. Крім того, повідомлялося, що ПТ супозиторії мають переваги перед звичайними супозиторіями для лікування деяких хронічних захворювань, таких як астма. З 2009 року супозиторії з пролонгованим вивільненням порожнистого типу (SR-HT) пропонують більш контрольоване вивільнення АФІ з основ супозиторіїв за допомогою мукоадгезивних полімерів. Різні природні камеді, включаючи ксантанову камедь та похідні альгінату, змінюють в'язкість ректальної рідини, тоді як мукоадгезія збільшує середній час перебування і запобігає поширенню композиції в колоректальну область. Одне дослідження показало, що вибір носія або носія настільки ж важливий, як і технологія формування. Наприклад, гідрофільні основи часто слабо подразнюють і призводять до виділення більшої кількості слизової в прямій кишці порівняно з ліпофільними основами для супозиторіїв. Крім того, основа сприяє зміні характеристик вивільнення ліків [16].

Термочутливий рідкий супозиторій Гнучкість введення та намір зменшити

подразнення слизової оболонки прямої кишки призвели до розробки так званих «рідких супозиторіїв» (LS). Рідкі супозиторії є термочутливими ректальними гелями, які також називають термочутливими рідкими супозиторіями, оскільки основним матеріалом, який використовується в рецептурі, є термочутливий полімер, який стає гелем при фізіологічній температурі (37 °C). Рідкі супозиторії відрізняються від інших рідких ректальних лікарських форм за складом; клізми або мікроклізми є суспензії або емульсії, які застосовуються для стимулювання випорожнення кишечника для виведення ректального вмісту, тоді як рідкі супозиторії утворюють гель при фізіологічній температурі для повільного вивільнення препарату для локального або систематичного ефекту. Основна перевага рідких супозиторіїв перед звичайними або твердими супозиторіями полягає в тому, що їх легко вводити, оскільки вони залишаються рідкими при нижчих температурах і мінімізують відчуття стороннього тіла порівняно з твердими супозиторіями. Термочутливі полімери, такі як поллоксамери або плюроніки, утворюють гель при фізіологічній температурі, таким чином запобігаючи витіку та надмірному поширенню в прямій кишці. Більше того, комбінація мукоадгезивних і термочутливих полімерів забезпечує більш тривале вивільнення препарату в порівнянні з одним лише термочутливим полімером. Подібне дослідження було проведено для розробки ректальних гелів *in situ* на основі колагену, що містять месаламін, для лікування виразкового коліту. Рідка композиція зазнає фазового переходу від золю до гелю при зміні pH та температури, таким чином забезпечується тривале вивільнення лікарського засобу [22,26].

В'язкість, час гелеутворення та температурний поріг є вирішальними факторами при створенні рідких супозиторіїв, і їх слід контролювати, інакше супозиторії можуть витікати з прямої кишки або їх важко вводити. Цю проблему можна вирішити за допомогою мукоадгезивного полімеру в рецептурі.

Мукоадгезивний гель Мукоадгезивні полімери можуть допомогти

продовжити вивільнення лікарського засобу за рахунок збільшення часу перебування препарату в прямій кишці. Різні мукоадгезивні полімери були досліджені на предмет їх покращеного ефекту утримування на рецептуру та фармакокінетичні параметри. Результати показали, що альгінат натрію забезпечує тривале вивільнення з вищою біодоступністю та меншим подразненням слизової оболонки прямої кишки порівняно з гідроксипропілцелюлозою, полівінілпіролідом, карбополом та полікарбофілом. Вчені досліджували мукоадгезивний гель на основі карбополу, що містить артесунат, протималярійний препарат, який потенційно може використовуватися для дітей. Крім мукоадгезивності та властивостей тривалого вивільнення, які можуть покращити біодоступність, ця двокомпонентна композиція з лікарським засобом і полімером, відокремленими від рідкого наповнювача до початку використання, також покращує стабільність артесуната порівняно з поточними складами.

1.2. Супозиторії у фармацевтичній практиці

Супозиторії – це лікарська форма, призначена для доставки ліків через ректальний та вагінальний шляхи введення. Вони розвинулися як більш зручна альтернативна форма доставки ліків із рідких клізм. Насправді, термін супозиторій походить від латинського слова *supponere*, що означає «замінник» [12,14]. Хоча зазвичай вважають, що супозиторії призначені лише для ректального введення, вони також підходять для вагінального введення. Песарії часто використовуються для опису вагінальних супозиторіїв. Для опису форми використовувався латинський термін *pessarium*, що походить від грецького слова *pesos*, що означає «овальний камінь».

Супозиторії та песарії як засоби доставки ліків не є новими лікарськими формами. Ректальна доставка ліків є однією з найстаріших у світі стратегій дозування ліків, а продукти, що застосовуються ректально, існують сотні років. Супозиторії згадуються в Єврейських Писаннях. Навіть вагінально застосовувані

песарії однаково старі, як і документація, описана в єгипетських папірусах. Гіппократ писав про різні ліки на основі жолудів, які вводяться ректально та вагінально для місцевого фармакологічного впливу [16].

Спочатку ректальні супозиторії складалися з основ із запеченого меду, мила або рогу, просочених лікарськими речовинами. Наприкінці 18 століття масло какао було замінено в якості основної основи. Перший запис про включення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) до супозиторія був у 1841 році з введенням опію до какао-масла. Супозиторії за цей час мали розмір приблизно 5 г. У 1897 році вперше було використано поєднання желатину, гліцерину та води. Жирні основи (тригліцериди) були введені як основи для супозиторіїв під час Другої світової війни через нестачу какао-масла. Після Другої світової війни більшість комерційних супозиторіїв продовжували складатися з цих твердих жирів як їх основної основи. Також за цей час розмір супозиторіїв зменшився до ~2 г. сьогодні супозиторії на комерційному ринку продовжують дотримуватися цих загальних характеристик продукту. Переважна більшість супозиторіїв на ринку використовуються для місцевого полегшення (парацетамол і кофеїн [12]) або при нетриманні сечі (бісакодил, лактулоза та гліцерин [16]).

Однак, незважаючи на довгу історію використання і сучасне застосування сьогодні, визначення супозиторію є надзвичайно неспецифічним. З фармакопей США, Європи та Японії (USP, EP та JP, відповідно), лише EP містить особливий розділ про ректальні лікарські форми [14]. USP і JP визначають супозиторій лише як лікарську форму, адаптовану для застосування в пряму кишку [17]. І хоча частіше використовується ректально, JP включає вагінальне введення в монографію, яка визначає супозиторій. Таким чином, супозиторії визначають як шлях введення, який характеризується введенням у пряму кишку або піхву для надання місцевого або системного ефекту [16]. Тим не менш, у цьому відкритому просторі для розробки супозиторіїв супозиторії досі в основному дотримуються

традиційних дизайнів і критеріїв, а не розробляють систематичні та раціонально розроблені рецептури. Тому саме за цими відкритими рекомендаціями сьогодні ведеться розробка супозиторіїв у життєздатні лікарські форми для доставки противірусних препаратів.

Супозиторії класично мали циліндричну геометрію, довшу за ширину, причому найпоширенішою формою є форма «куля» або «торпеда». Однак інші часто використовувані форми для супозиторіїв включають круглі та подовжені овали, тампон і «сльозу» або «конус». Ці супозиторії можуть складатися з масла какао, кокосової олії, гліцеринованого желатину, гідрогенізованих рослинних олій і твердих жирів, поліетиленгліколю (ПЕГ) і ефірів жирних кислот ПЕГ. Завдяки комбінації цих допоміжних основ супозиторії поділяються на один із двох основних типів: на основі ліпофільних або гідрофільних. Ліпофільні супозиторії на основі жиру тануть при температурі тіла, щоб вивільнити ліки в організм. Вони легко розчиняють типові нерозчинні низькомолекулярні ліки і не потребують локалізованих рідин для поширення та вивільнення ліків. Як правило, такі супозиторії ідеально підходять для прямої кишки, де в нижніх відділах товстого кишкового тракту мало доступної рідини. На гідрофільні супозиторії на водній основі температура тіла не впливає, тому для розчинення супозиторія та вивільнення препарату потрібна вода. На відміну від супозиторіїв на основі жиру, гідрофільні супозиторії можуть легше підтримувати доставку ліків розчинних лікарських сполук і використовувати рідини організму для розчинення супозиторіїв для транспортування препарату в організм. Такі супозиторії на водній основі підходять для вагінального застосування там, де є більше місцевої рідини. Таким чином, ці два різних типи супозиторіїв дозволили цій лікарській формі ставати все більш специфічною для доставки ліків [16].

Незалежно від показань, таких як запор, дріжджова інфекція, полегшення болю, профілактика вірусів або противірусне лікування, доставка ліків із супозиторіїв, як і всіх лікарських форм для місцевого застосування, відбувається

переважно шляхом пасивної дифузії як для вагінального, так і ректального введення. Біодоступність препаратів після ректального введення може бути дещо непередбачуваною порівняно з вагінальним застосуванням через міжіндивідуальні варіації та венозний дренаж прямої кишки. Загалом швидкість і ступінь всмоктування препарату нижчі, ніж при пероральному прийомі, головним чином через меншу площу поверхні, доступну для всмоктування.

Нижня і середня прямі (нижня і середня гемороїдальні) вени впадають у внутрішню порожнисту вену, тому ця кров прямує до серця і в загальний кровообіг. На відміну від цього, верхня ректальна (верхня гемороїдальна) вена впадає у ворітну вену, і, отже, ця кров проходить через печінку, перш ніж досягти серця. Це означає, що лікарські засоби, що вводяться ректально, можуть надходити в загальний кровообіг безпосередньо або шляхом проходження через печінку, що швидко метаболізується. Ліки, що всмоктуються в середній і нижній частині прямої кишки, потраплятимуть безпосередньо в загальний кровообіг і уникають метаболізму першого проходження в печінці. Біодоступність у верхній частині прямої кишки буде низькою для деяких препаратів [15].

Дослідження показали, що уникнути метаболізму першого проходження через печінку можна шляхом збереження лікарської форми, а отже, і вивільненого препарату в нижній частині прямої кишки. У порівнянні з тонкою кишкою ця ситуація дуже сприятлива, оскільки більшість шлунково-кишкових вен впадають у ворітну вену.

Таким чином, незважаючи на унікальне середовище, яке існує у піхві та в прямій кишці, введення супозиторію призводить до того самого ланцюга подій, що призводять до всмоктування препарату. Супозиторій спочатку розчиняється в рідині або тане на слизовому шарі залежно від того, гідрофільний він чи ліпофільний. Завдяки осмотичній дії розчинника вода втягується в пряму кишку або піхву, і коли супозиторій розчиняється або тане і розповсюджується, розчинені в супозиторії ліки будуть дифундувати до епітеліальних поверхонь

слизової оболонки. Лікарські засоби, суспендовані в основі супозиторія, спочатку повинні залишити транспортний засіб (якщо він не змішується з водою) під дією гравітації або руху, а потім почати розчинятися в рідині. Для ліпофільних супозиторіїв, що плавляться, немає потреби в наявності рідини для розм'якшення та розподілу супозиторіїв. Оскільки супозиторій розріджується під дією тепла, той самий транспорт лікарського засобу, який спостерігається в супозиторіях, що розчиняються, відбуватиметься в супозиторіях, що плавляться.

Традиційні супозиторії включають ліпофільні допоміжні речовини, які мають температуру плавлення на рівні або нижче температури тіла людини. Найбільш поширеною основою жирних кислот є олія теоброма (масло какао). Олія Theobroma — це тригліцеридний рослинний жир, витягнутий з какао-бобів, який складається переважно з пальмітинової, стеаринової та олеїнової кислот. Масло теоброми добре переноситься слизовою оболонкою прямої кишки [36]. При типових кімнатних температурах 15–25°C (59–77°F) олія теоброми є твердою аморфною твердою речовиною, але при 30–35°C (86–95°F) (тобто при температурі тіла) вона плавиться до м'яке масло, що не викликає подразнення. Тому в теплому кліматі ці супозиторії необхідно зберігати в холодильнику. Однак найпомітнішим недоліком олії теоброми є її поліморфізм. Олія Theobroma є ідеальною основою для плавлення супозиторію завдяки температурі плавлення близької до температури людського тіла. У цьому стані олія теоброма знаходиться у своїй β -кристалічній формі. Однак, якщо масло теоброми перегріти, структура перетворюється в набагато менш стабільну форму β' -кристалів з температурою плавлення 26°C. Тому за використанням олії теоброма для супозиторіїв необхідно ретельно стежити. Вторинним недоліком олії theobroma є її вартість у виробництві та доступність у всьому світі. З цих причин перехід від олії теоброми відбувся під час Другої світової війни, коли відсутність доступності зробило використання олії теоброми забороненим. Сьогодні вартість олії теоброми висока (і зростає), що робить розробку альтернативних

тригліцеридів привабливою [41,42].

Як альтернатива олії теоброми, на розвиток синтетичних тригліцеридів впливають зміни економіки. Хоча в даний час вони дорожчі, ніж масло теоброми, вони не мають основного фізико-хімічного недоліку олії теоброми – поліморфізму. Тому їх часто представляють як такі, що відповідають характеристикам плавлення олії теоброми, усуваючи мінливість поліморфізму. Наприклад, Fattibase виробництва Paddock Laboratories (Дублін, Ірландія) являє собою попередньо змішану основу для супозиторіїв, що складається з тригліцеридів пальмової, пальмоядрової та кокосової олії. Wescobee, що випускається компанією Stepan (IL USA), являє собою серію основ для супозиторіїв, отриманих з тригліцеридів кокосової олії. Різні типи продуктів Wescobee мають різні температури плавлення, призначені для різних застосувань. Witepsol, виробництва компанії Medisca, Inc. (Монреаль, Канада) — це ще одна суміш синтетичних тригліцеридів з температурою плавлення близької до температури людського тіла. Ці альтернативи олії теоброми, серед інших, таких як Hydrokote (ABITEC; Огайо, США) і Suppocire (Gattefosse; Saint-Priest, Франція), всі розроблені для усунення мінливості поліморфізму, що спостерігається при використанні олії теоброми [41,42].

Волога, що втягується в пряму кишку або піхву за допомогою осмосу, робить епітеліальну та підлеглу стромальну тканину більш сухими і сприйнятливими до мікроскопічних розривів, які можуть викликати подразнення та посилити інфекцію мікроорганізмами. Крім того, гліцерин у піхві може призвести до збільшення частоти дріжджових інфекцій та можливого бактеріального вагінозу [38]. Супозиторії на основі желатину або гідрогелю мають мінімальний вплив на осмолальність тканин, тому вони не втягують додаткову рідину із підлеглої слизової оболонки [36]. Це робить їх корисними для вагінального застосування, де рідина легко розчиняється, але менше для ректального використання, коли рідини в нижньому відділі кишкового тракту

дуже мало. Супозиторії на основі гідрогелю дуже гігроскопічні, тому їх необхідно зберігати в герметичних контейнерах або упаковках, щоб запобігти поглинанню атмосферної вологи та розчиненню.

Водорозчинні полімери, такі як PEG, також мають властивості, придатні як для вагінальних, так і для ректальних супозиторіїв. Вони хімічно стабільні, не викликають подразнення, змішуються з водою та слизовими виділеннями та широко доступні. Залежно від молекулярної маси супозиторії на основі PEG можуть бути виготовлені з широким діапазоном твердості, швидкостей розчинення та температур плавлення. По суті, у міру збільшення ланцюгів PEG твердість і температури плавлення збільшуються, а швидкість розчинення зменшується. Незважаючи на те, що супозиторії можна використовувати окремо, супозиторії часто являють собою комбінацію різних полімерів PEG. На характеристики супозиторію, включаючи твердість, швидкість розчинення, температуру плавлення, безпосередньо впливає точна комбінація та склад використовуваних полімерів PEG. Таким чином, PEG пропонує дуже орієнтовані на дизайн можливості для доставки ліків у вигляді супозиторіїв.

На вміст супозиторію впливає не тільки цільове середовище, а й АФІ, який буде доставлено. Для твердих лікарських форм часто бажано суспендувати призначений АФІ в основі супозиторію, де він не розчиняється, щоб сприяти більш швидкому вивільненню лікарського засобу з лікарської форми. Тому для супозиторіїв на основі ліпофільних речовин більше підходять АФІ, які належать до класу I за системою біофармацевтичної класифікації (BCS) (висока проникність, висока розчинність). АФІ, які є BCS класу II (висока проникність, низька розчинність), більше підходять для супозиторіїв на гідрофільній основі [25,28].

Супозиторії як засіб доставки ліків, хоча і є усталеною формою, є актуальною формулою в контексті доставки репаративних ліків. І хоча супозиторії можуть бути більш відомі через свої недоліки, ніж переваги,

розуміння цих недоліків є ключовим для їх подолання. Основний недолік – бажання використовувати. Досліджуючи характеристики, яким користувачі віддадуть перевагу, можна розробити лікарську форму з найвищою прийнятністю. Супозиторії мають ряд переваг перед більшістю лікарських форм через їх низьку вартість, простоту введення та форму, що адаптується.

1.3 Захворювання аноректальної області

Геморой - одне з найпоширеніших захворювань аноректальної порожнини. Близько 5% населення стикаються з гемороєм раз у житті. Крім того, приблизно 50% людей у віці 50 років і старше отримують лікування геморою, а 10-20% людей, які отримують лікування, потребують хірургічного втручання. Найпоширенішим симптомом геморою є анальна кровотеча, і основні скарги включають періанальне утворення, що виступає з заднього проходу, і анальні виділення. У більшості пацієнтів, які страждають на геморой, симптоми полегшуються за допомогою дієтотерапії, добавок з клітковиною та медикаментозного лікування, а при необхідності вони покращуються за допомогою нехірургічної терапії [19].

Нехірургічні методи лікування геморою зазвичай проводяться для внутрішнього геморою 1 або 2 ступеня і вибірково проводяться для геморою 3 ступеня за допомогою склеротерапії, лігування гумовою стрічкою та інфрачервоної коагуляції. Хірургічне лікування включає звичайну гемороїдектомію, процедуру при випаданні геморою і трансанальну гемороїдальну деартеріалізацію.

Метою лікування геморою має бути зняття симптомів, мінімізація рецидивів, а також мінімізація післяопераційного болю та ускладнень. Крім того, слід попередити ускладнення, такі як вторинна кровотеча, пошкодження анального сфінктера та стеноз, які можуть виникнути після операції. Останнім часом впроваджуються одноразові або комбіновані методи лікування геморою,

відповідно до стадії.

Якщо потрібно отримати лікування на основі симптомів геморою, слід розглянути мінімально інвазивні методи лікування, такі як ін'єкція склерозуючого агента в анальний канал, перев'язка гумовою стрічкою та нещодавно введена перев'язка гемороїдальних артерій. У разі рецидивуючих гемороїдальних вузлів із вираженою протрузією, які можна зменшити, можна вибірково розглянути ППГ та звичайну гемороїдектомію. Хірурги повинні вибирати процедури, які забезпечують індивідуальне лікування індивідуальним пацієнтом на основі розуміння показань та ускладнень, пов'язаних із процедурами. Підсумовуючи, методи лікування геморою з симптомами слід вибирати, виходячи з таких міркувань: найменший післяопераційний біль, кровотеча та рецидиви та більш раннє повернення до роботи.

1.4 Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування проктологічних захворювань

Нами було проведено аналіз фармацевтичного ринку України на предмет наявності препаратів C05A X Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1

Аналіз за C05A X Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування

№ п/п	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
1.	АНУЗОЛ супозиторії ректальні по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій містить ксероформу 100 мг (0,1 г), екстракту беладоны густого у перерахуванні на вміст суми алкалоїдів 1,5 % 20 мг (0,02 г), цинку сульфату 50 мг (0,05 г)	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна

2.	АУРОБІН мазь по 20 г у тубі з поліетиленовим ковпачком, який має перфораційний наконечник; по 1 тубі в картонній коробці	1 г мазі містить преднізолону капронату 2 мг, лідокаїну гідрохлориду 20 мг, декспантенолу 20 мг	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
3.	БЕЛАДОНИ ЕКСТРАКТ супозиторії ректальні по 0,015 г по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери у пачці з картону	1 супозиторій містить: беладони екстракт густий ((4,8-5,2) : 1) (Belladonnae extractum spissum) екстрагент 20 % (об/об) етанол)) (у перерахуванні на суму алкалоїдів 0,00023 г) – 0,015 г (15 мг)	ПАТ "Лекхім - Харків", Україна	Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна
4.	БЕЛАДОННИ ЕКСТРАКТ супозиторії ректальні по 0,015 г, по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій містить екстракту беладони густого (Belladonnae extractum spissum) в перерахуванні на суму алкалоїдів (1:5) (екстрагент 20 % (об/об) етанол) 0,23 мг – 0,015 г	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна
5.	БЕТИОЛ® супозиторії ректальні, по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери в пачці	1 супозиторій містить: беладони екстракт густий ((4,8-5,2) : 1) (Belladonnae extractum spissum) екстрагент 20 % (об/об) етанол)) (у перерахуванні на суму алкалоїдів 0,00023 г) – 0,015 г (15 мг), іхтаммол – 0,2 г (200 мг)	ПАТ "Лекхім - Харків", Україна	Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна
6.	ГЕМОПРОН мазь для зовнішнього і ректального застосування по 57 г у тубі; по 1 тубі з аплікатором у картонній коробці	1 г мазі містить: фенілефрину гідрохлориду 2,5 мг, жиру печінки акули (вітамін А) 30,0 мг (500 МО)	Фармасайнс Інк., Канада	Фармасайнс Інк., Канада
7.	ІХТІОЛ супозиторії ректальні по 0,2 г по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи у пачці з картону	1 супозиторій містить іхтіолу 200 мг	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна
8.	НІФЕКАІН крем ректальний, по 30 г крему у тубі з ковпачком	1 г крему містить ніфедипіну 3 мг та лідокаїну гідрохлориду 15 мг	Нью.Фа.Дем. С.р.л., Італія	Нью.Фа.Дем. С.р.л., Італія

9.	ПОСТЕРИЗАН мазь; по 25 г у тубі алюмінієвій з аплікатором; по 1 тубі в картонній пачці	1 г мазі містить 166,70 мг стандартизованої суспензії культури бактерій (містить 3,3 x 10 ⁸ E.coli, убитих і законсервованих у 3,3 мг зрідженого фенолу)	Др. Каде Фармацевтична Фабрика ГмбХ, Німеччина	Др. Каде Фармацевти чна Фабрика ГмбХ, Німеччина
10.	ПОСТЕРИЗАН супозиторії; по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в картонній пачці	1 супозиторій містить 387,10 мг стандартизованої суспензії культури бактерій (містить 6,6 x 10 ⁸ E.coli, убитих і законсервованих у 6,6 мг зрідженого фенолу)	Др. Каде Фармацевтична Фабрика ГмбХ, Німеччина	Др. Каде Фармацевти чна Фабрика ГмбХ, Німеччина
11.	ПРОКТАН® мазь по 30 г у тубі, по 1 тубі в пачці з картону	100 г мазі містить: сульфаніламід 5,4 г; камфора рацемічна 1,8 г	ПАТ "ХФЗ "Червона зірка", Україна	ТОВ "ФАРМА ЛАЙФ", Україна
12.	ПРОКТО-ГЛІВЕНОЛ крем ректальний по 30 г крему у тубі; по 1 тубі у комплекті з насадкою у картонній пачці	100 г крему містить трибенезиду 5 г, лідокаїну гідрохлориду 2 г	Рекордаті Індастрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія	Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія
13.	ПРОКТО-ГЛІВЕНОЛ супозиторії ректальні по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	1 супозиторій містить трибенезиду 400 мг, лідокаїну основи 40 мг	Дельфарм Юнінг С.А.С., Франція ЗЕТА ФАРМАСЕВТІ ЧІ С.П.А., Італія	Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія
14.	ПРОКТОЗАН®НЕО мазь ректальна, по 20 г мазі у тубі	1 г мазі містить: гепарину натрію 65 МО, преднізолону ацетату 2,233 мг; полідоканолу 30 мг	"Хемофарм" АД), Республіка Сербія	"Хемофарм" АД, Республіка Сербія
15.	ПРОКТОЗАН®НЕО супозиторії ректальні, по 5 супозиторіїв у блістері;	1 супозиторій містить: гепарину натрію 120 МО; преднізолону ацетату 1,675 мг; полідоканолу 30 мг	"Хемофарм" АД Республіка Сербія	"Хемофарм" АД, Республіка Сербія
16.	ПРОКТО-МАЗЬ мазь по 20 г у тубі; по 1 тубі у коробці з картону	1 г препарату містить преднізолону ацетату 1,755 мг, лідокаїну гідрохлориду 20 мг, декспантенолу 20 мг	ТОВ "ФК "Здоров'я"	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
17.	ПРОПОЛІС супозиторії по 0,1 г	1 супозиторій містить фенольного гідрофобного препарату прополісу (у перерахуванні на 50 % вміст	ПАТ "Лекхім - Харків", Україна	ПАТ "Лекхім - Харків", Україна

		суми фенольних сполук) 0,1 г (100 мг)		
18.	РЕЛІФ® мазь ректальна, 2,5 мг/г, по 28,4 г в тубі	1 г мазі містить фенілефрину гідрохлориду 2,5 мг	Фамар А.В.Е. Авлон Плант, Греція	ТОВ "Байер", Україна
19.	РЕЛІФ® супозиторії ректальні по 5 мг, по 6 супозиторіїв у пластиковому стрипі; по 2 стрипи у картонній коробці	1 супозиторій містить фенілефрину гідрохлориду 5 мг	Істітуто Де Анжелі С.р.л., Італія	ТОВ "Байер", Україна
20.	ХЕДЕНЗА супозиторії ректальні, по 5 супозиторіїв у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці	1 супозиторій містить: монохлоркарвакролу 1 мг, іхтаммолу 4 мг, левоментолу 50 мг	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ Німеччина	Альпен Фарма АГ, Швейцарія

Згідно отриманих даних фармацевтичний ринок України налічує 20 лікарських препаратів, з яких розподіл на вітчизняні/закордонні препарати відбувається наступним чином (рис. 1.2) – 8 препаратів вітчизняного виробництва та 12 закордонного.

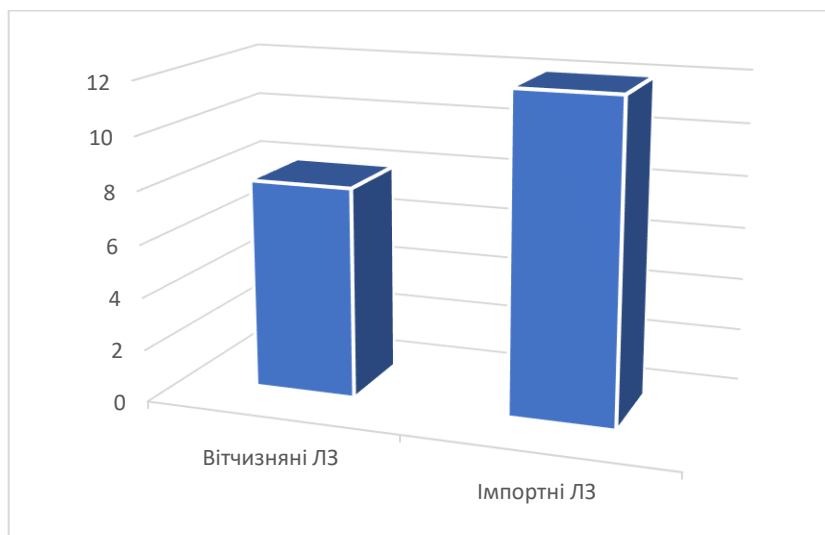


Рис. 1.1. Кількість зареєстрованих ЛЗ, що відносяться до групи C05A X на фармацевтичному ринку України

Розподіл за лікарськими формами дає нам змогу стверджувати про більший попит на супозиторії (рис. 1.2)

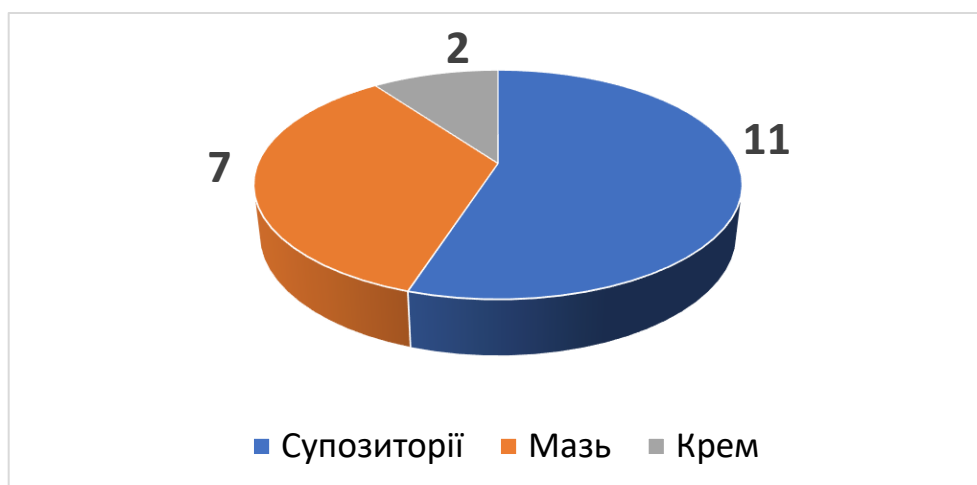


Рис. 1.2. Розподіл лікарських засобів із за лікарськими формами

На основі досліджень фармацевтичного ринку України можна стверджувати про необхідність розробки вітчизняних супозиторіїв.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі даних наукової літератури здійснено аналіз використання ректальних лікарських засобів в світі.
2. Досліджено фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань. Визначено перспективність розробки супозиторіїв із вмістом густих екстрактів каштану та ромашки, що володіють вираженим протизапальними, репаративними властивостями.
3. Проведено літературний пошук із визначення основних вимог до супозиторіїв промислового виробництва.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Обґрунтування методології досліджень

Основним складовим супозиторіїв окрім АФІ є супозиторна основа, яка повинна забезпечувати необхідні властивості майбутнього лікарського засобу, а саме бути достатньо міцною (не крихкою та не м'якою) забезпечуючи цілісність при використанні, забезпечувати медико-біологічні та біофармацевтичні вимоги [4, 22, 33].

Ефективність лікарських засобів місцевої дії залежить від впливу цілого комплексу взаємопов'язаних факторів, серед яких головними є спроможність активних інгредієнтів та основи лікарської форми впливати на патологічний процес. Саме тому, при створенні нових лікарських препаратів найважливішими завданнями є пошук ефективних і безпечних активних речовин та, що не менш важливо, раціональний вибір носія.

З огляду на загальноприйняті сучасні вимоги, основу для ректальних лікарських засобів у формі супозиторіїв треба обирати з урахуванням призначення препарату, його ефективності та нешкідливості, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів препарату, реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної і мікробіологічної стабільності протягом терміну придатності.

Тому дослідження з метою розробки супозиторіїв необхідно розпочинати з вибору оптимального типу основи, а також її базових компонентів. Наступним етапом має бути вибір ефективних концентрацій діючих речовин.

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 [16].

Послідовно за планом, який ґрунтується на системному підході, можна виявити найбільш доцільну основу, підібрати оптимальну концентрацію активних речовин і, провівши ряд експериментальних досліджень, обґрунтувати кінцевий склад розроблюваного препарату і раціональну технологію його виробництва. Подальші стадії роботи – стандартизація, підготовка аналітичної нормативної документації і проведення комплексу доклінічних випробувань – обов'язкові і необхідні етапи на шляху впровадження препарату у виробництво.

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

ХАРАКТЕРИСТИКА СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

Вітепсол W35

ВФС 42У-36-743-98

У хімічному відношенні це суміш тригліцеридів насичених жирних кислот з 1 % моно- і дигліцеридів тих самих кислот.

Біла, тверда, крихка, легкоплавка при температурі тіла маса без смаку і запаху. 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

ДФУ 1 вид., с. 453

Твердий жир містить суміш тригліцеридів, дигліцеридів і моногліцеридів, що можуть бути одержані етерифікацією жирних кислот природного походження гліцерином або переетерифікацією природних жирів.

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. При нагріванні до температури 50 °С субстанція плавиться з утворенням безбарвної або слабко-жовтавої рідини. Практично не розчинний у воді, легко розчинний в ефірі, мало розчинний в етанолі. Температура плавлення від 30,0 °С до 45,0 °С. Кислотне число не більше 0,5, гідроксильне число не більше

50,0, йодне число не більше 3,0, перекисне число не більше 3,0, число омилення від 210 до 260.

Супоцир NA 15

АНД до реєстраційного посвідчення № UA/5147/01/01 (наказ МОЗ України № 654 від 04.10.2006), виробник Gattefosse SAS, Франція.

Являє собою напівсинтетичні гліцериди насичених C_{12} - C_{18} жирних кислот.

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. Розчинний у хлороформі, метиленхлориді, погано розчинний в 96 % спирті, не розчинний у воді. Температура плавлення від 34,5 °C до 36,5 °C. Кислотне число не більше 0,2, гідроксильне число від 5,0 до 15,0, йодне число не більше 2,0, перекисне число не більше 3,0, число омилення від 230 до 245.

Супоцир NAS 50

АНД до реєстраційного посвідчення № UA/5148/01/01 (наказ МОЗ України № 654 від 04.10.2006), виробник Gattefosse SAS, Франція.

Являє собою напівсинтетичні гліцериди насичених C_{12} - C_{18} жирних кислот.

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. Розчинний у хлороформі, метиленхлориді, погано розчинний в 96 % спирті, не розчинний у воді. Температура плавлення від 34,5 °C до 36,5 °C. Кислотне число не більше 0,2, гідроксильне число від 5,0 до 15,0, йодне число не більше 2,0, перекисне число не більше 3,0, число омилення від 230 до 245.

Супоцир AM

АНД до реєстраційного посвідчення № UA/5149/01/01 (наказ МОЗ України № 654 від 04.10.2006), виробник Gattefosse SAS, Франція.

Являє собою напівсинтетичні гліцериди насичених C_8 - C_{18} жирних кислот.

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. Розчинний у хлороформі, метиленхлориді, погано розчинний в 96 % спирті, не розчинний у воді. Температура плавлення від 35,0 °C до 36,5 °C. Кислотне

число не більше 0,2, гідроксильне число не більше 10,0, йодне число не більше 2,0, перекисне число не більше 3,0, число омилення від 228 до 252.

Овуцир WL 2944

АНД до реєстраційного посвідчення № UA/5144/01/01 (наказ МОЗ України № 654 від 04.10.2006), виробник Gattefosse SAS, Франція.

Являє собою напівсинтетичні гліцериди, що містять в якості добавки олеїновий ефір гліцерину (гліцерину моноолеат).

Крихка тістоподібна маса білого або майже білого кольору. Розчинний у хлороформі, метиленхлориді, не розчинний у воді, 96 % спирті, мінеральних оліях. Температура плавлення від 32,5 °С до 35,5 °С. Кислотне число не більше 0,5, гідроксильне число від 43 до 63, йодне число не більше 8,0, перекисне число не більше 3,0, число омилення від 215 до 235.

Всі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної НТД. Реактиви, що використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень були приготовлені за методикою ДФУ 4.1.1.

2.3. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні методи дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінювати використані зразки як вихідних речовин, так і готових лікарських форм.

2.2.1 Фізико-хімічні методи дослідження

Органолептичні показники супозиторіїв

Проводили згідно ДФУ, 2004, доп. 1, с. 249.

Температуру плавлення супозиторіїв

Визначали за методикою ДФУ, 1 вид., розділ 2.2.15. За допомогою приладу ПТП (М).

Час повної деформації супозиторіїв

Визначали згідно з додатком 1 до статті «Ректальні супозиторії» ДФУ 1 вид., с. 505, на приладі «SOTAX SUPPOTEST ST3».

Однорідності вмісту

Згідно з Доповненням 1 до ДФУ вид. 1, п. 2.9.6., С. 71.

Ступінь розчинення супозиторіїв

Згідно з ДФУ вид. 1, п 2.9.3. Для визначення ступеня розчинення супозиторіїв використовували прилад з лопаттю; швидкість обертання 50 об/хв. Як середовище для розчинення використовували 1000 мл фосфатного буферного розчину з рН 6,7, температура якого становить $37 \pm 0,5$ °С. Через 45 хв. концентрацію діючої речовини в розчині визначали методом рідинної та газової хроматографії (ДФУ 2.2.38 та 2.2.29) за методикою розробленою для кількісного визначення препарату.

Розпадання супозиторіїв

Визначали згідно ДФУ, 1 вид., розділ 2.9.2.

Вивчення реологічних властивостей супозиторіїв

Проводили методом ротаційної віскозиметрії (розділ 2.2.10 ДФУ, 1 вид.) За допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» фірми MLW Mechanik Prüfgerate Medingen (Німеччина) з коаксіальними циліндрами.

Ротаційний віскозиметр «Реотест-2», придатний як для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин, так і для проведення реологічних досліджень неньютонівських рідин. За допомогою прибору «Реотест-2» можна вимірювати структурну в'язкість, тиксотропію та ін.

Прилад характеризується науково-обґрунтованим принципом вимірів, широким діапазоном змін напруги зсуву, швидкості зсуву, в'язкості.

«Реотест-2» – двохсистемний пристрій, в якому передбачені коаксикально-циліндричне і конусно-пластинчасте вимірювальне обладнання. Величини, що вимірюються, видаються у значеннях міжнародної системи одиниць:

Динамічна в'язкість (η) – в паскаль-секундах ($\text{Па} \cdot \text{с}$);

Напруга зсуву (τ) – в паскаль (Па) або ньютонів на квадратний метр (Н/м^2);

Швидкість зсуву (D_r) – в одиницях на секунду (с^{-1}).

Виміри проводили в діапазоні температур, при яких супозиторна маса знаходилась у рідкому стані. Термостатування зразків здійснювали за

допомогою ультратермостату ТС-16А з точністю $\pm 0,1$ °С. Температуру вимірювали лабораторним термометром з ціною поділки 0,1 °С.

Методика визначення структурної в'язкості полягала в наступному: наважку маси (близько 30,0 г) поміщали в ємність зовнішнього нерухомого циліндру, внаслідок чого маса заповнювала кільцеву щілину циліндричної системи. Після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. Вимірювання починали з низьких швидкостей деформації. На кожному ступені відповідної швидкості деформації фіксували показники віскозиметру.

Дотичну напругу зсуву (τ , Па) розраховували за формулою:

$$\tau = Z \times \alpha;$$

де τ – дотична напруга зсуву, 10^{-1} Па;

Z – константа циліндру, 10^{-1} Па (поділ шкали);

α – показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Після встановлення величини дотичної напруги, що виникає в досліджуваній системі при визначеній швидкості деформації, розраховували структурну в'язкість (η , Па·с) зразків за формулою, наведеною у розділі 2.2.8 ДФУ. 1 вид.

Прилад дозволяє вимірювати дотичну напругу зсуву в інтервалі 1,6-3,0 x 10^3 при швидкості зсуву від 0,2 до 1310 с⁻¹.

Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів фармако-технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень проводили за методикою наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» (Додаток 1 до ДФУ п. 5.3).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Згідно фармако-технологічним та фізико-хімічним характеристикам та біологічної активності густих екстрактів теоретично обґрунтовано план проведення досліджень з метою розробки супозиторіїв репаративної дії.

2. Визначено коло методів досліджень необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології препарату та перевірки його якості.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Експериментальне визначення супозиторної основи

3.1.1. Визначення органолептичних та фармако-технологічних показників супозиторіїв із густими екстрактами

Важливим питанням розробки нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв є підбір основи, яка б дозволяла в умовах сучасного промислового виробництва отримати препарат високого рівня якості [12,16].

На міжнародному фармацевтичному ринку існує велика кількість супозиторних основ як гідрофільного так і гідрофобного характеру, які являють з себе синтетичні та напівсинтетичні жири, композиції жирів та продуктів їх переробки із різноманітними домішками. Ці основи відомі під торговими назвами твердий жир, вітепсол, супоцир, маса естаріnum, овуцир, акософт, акосол, кремао, масупол та ін. Вони мають численні марки, які відрізняються довжиною вуглецевого ланцюга насичених кислот, співвідношенням гліцеридів, та тому характеризуються відповідними значеннями температури плавлення, гідроксильного числа, числа омилення, а отже в'язкістю, твердістю, розчинністю, та ін., що дозволяє враховувати властивості діючих речовин та отримувати препарати направленої дії з заданими технологічними властивостями.

Тому з метою визначення ефективного носія нами були проведені дослідження на супозиторіях із густими екстрактами на різних основах, які широко застосовуються у вітчизняній та зарубіжній фармацевтичній промисловості.

Згідно діючих фармакопей Європи, Великої Британії та Сполучених Штатів Америки існує 44 марки супоцирів, 21 марка вітепсолів, 2 марки кремао, 4 марки маси естаріnum та 2 марки масуполів.

В наших дослідженнях ми будемо використовувати 3 марки супоцирів (супоцир NA 15, NAS 50 та AM), овуцир – WL 2944 та вітепсол W 35. Всі ці

супозиторні основи повинні відповідати монографії ДФУ «Твердий жир». Супозиторна основа «Твердий жир» зареєстрована в Україні як вітчизняних виробників, так і закордонних (Чеська республіка) [14,15].

Усі вищезазначені основи були нами використані в експерименті і відповідали вимогам нормативно-технічної документації. Поліетиленоксидні (макрогольні) основи не досліджували через їх сильну гіперосмоляльну дію. Виключення гідрофільної основи з наших подальших досліджень відбулося через те, що при контакті основи з біооб'єктом відбувається вирівнювання осмотичного тиску головним чином за рахунок абсорбції води з біооб'єкта (його зневоднення), що супроводжується осмотичним шоком клітин грануляційної тканини та слизової оболонки. Клінічно це проявляється в руйнуванні грануляційної тканини, місцевопоздражнявальною дією, больовим синдромом, що не бажано при застосуванні супозиторіїв у проктології на стадії гострого запалення та при наявності набряку.

На першому етапі дослідження необхідно було визначити фізико-хімічні властивості супозиторних основ з метою вибору оптимальної для створення супозиторіїв із густими екстрактами (за даними нормативної документації на субстанції). Результати наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні показники супозиторних основ

Основа	Температура ра плавлення, °C	Фізико-хімічні показники			
		Йодне число	Гідроксиль не число	Число омилення	Кислотне число
Вітепсол W 35	35,28±0,02	1,2±0,1	40,5±0,3	238,4±2,1	0,42±0,01
Супоцир NA 15	35,44±0,02	1,2±0,1	12,4±0,4	240,4±4,2	0,16±0,01
Супоцир NAS 50	35,22±0,01	1,2±0,1	12,6±0,2	234,6±2,4	0,17±0,01
Супоцир AM	35,52±0,01	1,2±0,1	4,2±0,1	230,4±2,0	0,10±0,01
Овуцир WL 2944	34,66±0,02	1,2±0,2	52,4±0,6	228,2±4,3	0,34±0,01
Твердий жир	35,12±0,02	1,2±0,1	42,4±0,4	226,6±6,4	0,36±0,01

Супозиторії виготовляли способом виливання у форми: основу розтоплювали у хімічному стакані із носиком на водяній бані. Частину основи

додавали до густих екстрактів, розчиняючи їх в основі при співвідношенні 1:1. До основи, що залишилася додавали концентрат екстрактів невеликими порціями, постійно перемішуючи і розливали у підготовлені форми з ПВХ марки ЕП-73С за ГОСТ 25250-88. Охолоджували в холодильнику близько години (60 хв.). Після охолодження запаювали форми з супозиторіями.

Супозиторії готували середньою масою 1,5 г, із сумарним вмістом густих екстрактів 0,4 г. Кількість екстрактів в складі готового продукту (одного супозиторія) була визначена за літературними даними та на підставі того, що саме ця кількість екстрактів вміщує в себе достатню концентрацію АФІ.

Дослідження зовнішнього вигляду, температури плавлення, часу повної деформації та розпадання супозиторіїв (методики досліджень наведені в розділі 2) з сумарним густим екстрактом на різних основах представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Органолептичні та фармако-технологічні
властивості супозиторіїв з вмістом густих екстрактів**

Основа супозиторна	Зовнішній вигляд	Час повної деформації, хв.	Температура плавлення, °C
Твердий жир типу А	Рівномірно забарвлені, світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень	3,44±0,03	33,55±0,03
Вітепсол W-35	Теж саме	3,56±0,03	34,28±0,03
Супоцир NAS 50	Теж саме	3,98±0,05	36,95±0,02
Супоцир NA 15	Теж саме	4,20±0,08	36,22±0,02
Супоцир АМ	Теж саме	3,89±0,07	36,99±0,02
Овуцир WL 2944	Рівномірно забарвлені, світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень. В процесі зберігання відмічається зміна кольору до темно-коричневого (через місяць)	3,99±0,05	33,21±0,02

Як видно з даних табл. 3.2, у всіх отриманих супозиторіях зовнішній вигляд після виготовлення відповідає сучасним вимогам ДФУ. Середні показники часу повної деформації та температури плавлення супозиторіїв із густими екстрактами каштану та ромашки на всіх основах відповідали вимогам ДФУ.

Середнє значення температури плавлення супозиторіїв з екстрактами, де основою були супоцири була близька до 37 °С, що знаходиться за межами вимог ДФУ, тому приходимо до висновку про неможливість подальшого використання цього типу основ.

При використанні в якості основи овуциру WL 2944 в процесі зберігання відбулося зміна кольору супозиторіїв, що може бути обумовлено присутністю у складі супозиторної основи в якості добавки олеїнового ефіру гліцерину (гліцерину моноолеат). Ця основа нами була також виключена з подальших досліджень.

Слід відзначити, що під час досліджень було виявлено, що при додаванні до складу супозиторіїв густих екстрактів, що виготовлені на всіх гідрофобних супозиторних основах, відбулося зниження температури плавлення та часу повної деформації в порівнянні з показниками супозиторних основ.

Таким чином, подальші дослідження проводили на супозиторних основах твердий жир типу А та вітепсол W-35.

3.1.2. Реологічні показники супозиторіїв з густими екстрактами.

При розробці технології супозиторних лікарських форм, які відносяться до структурованих систем та мають визначенні консистентні властивості, важливо знати їх реологічні параметри. Структурно-механічні властивості системи (в'язкість, межа плинності, тиксотропність) є важливими характеристиками, що визначають стабільність зв'язно-дисперсних систем, здібність до формування їх в готові вироби, можливість пручатися руйнуванню і деформації в процесі технологічної переробки, упакування, транспортування і збереження. Від показників в'язкості дисперсної системи

залежить розподіл ЛР в основі і, отже, точність дозування.

Реологічні характеристики супозиторних лікарських форм значно залежать від температури і механічного впливу. У процесі виготовлення супозиторна маса піддається декільком видам деструкції: механічній, тепловій, світловій та ін. Деструкція супозиторних основ і мас може відбуватися при технологічних операціях, що проводяться при виготовленні супозиторіїв.

Інтенсивність механічної обробки супозиторних мас може привести до їх перегріву, окисленню, зміні молекулярної маси полімерів, і, отже, до зміни реологічних параметрів, руйнуванню структури системи та ін.

Тому при виготовленні супозиторіїв важливо знати закономірності і механізми процесів деструкції, залежність від зовнішніх факторів, щоб уміти керувати ними.

Перед нами постала задача визначити, як впливає введення діючої речовини (густих екстрактів ромашки та каштану) на реологічні показники супозиторної маси, а надалі і супозиторіїв.

Задля цього нами були виготовленні дослідні зразки супозиторіїв на вітепсолі і твердому жиру та дослідженні їх реологічні параметри при температурі 35 та 40 °С. Також були досліджені супозиторні основи без діючої речовини при тих же температурних режимах (методика наведена в 2 розділі).

Отримані дані наведені на рисунках 3.1 та 3.2.

При визначенні реологічних параметрів супозиторних основ (твердий жир та вітепсол) та супозиторної маси (із АФІ) встановлено, що досліджувані об'єкти являють собою системи з ньютонівським типом течії як при температурі 35 °С, так і при 40 °С.

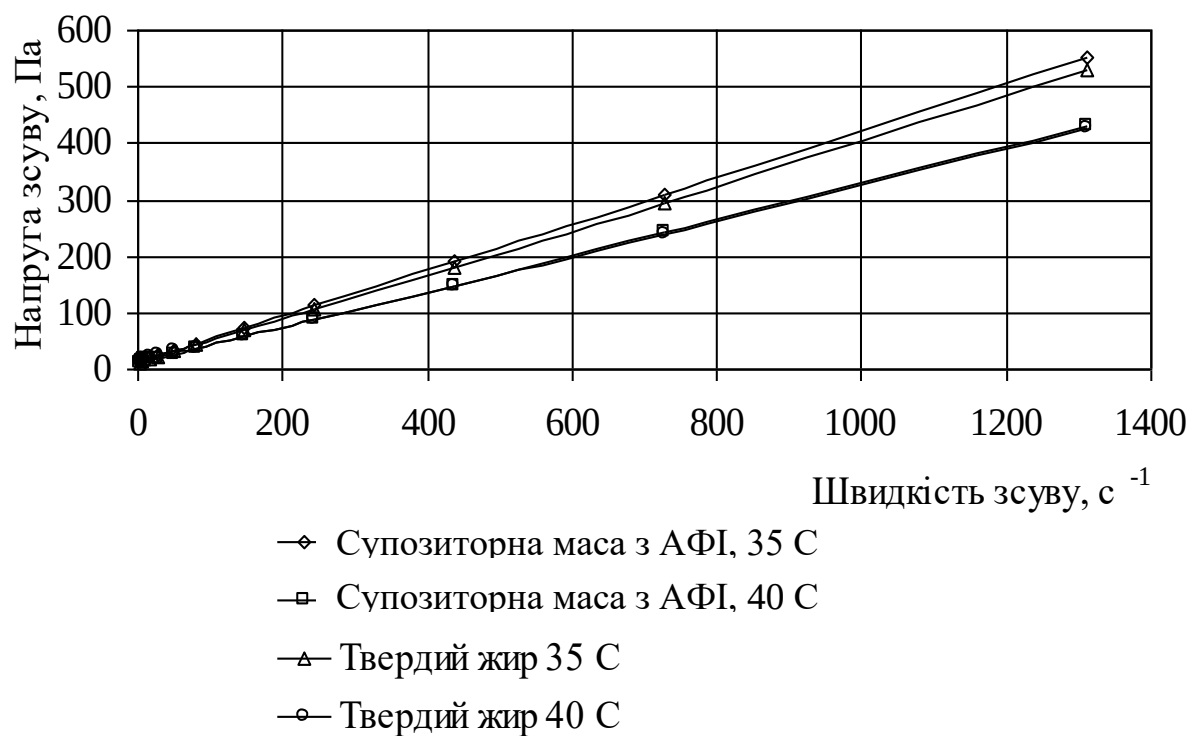


Рис. 3.1. Реограми супозиторіїв на твердому жирі

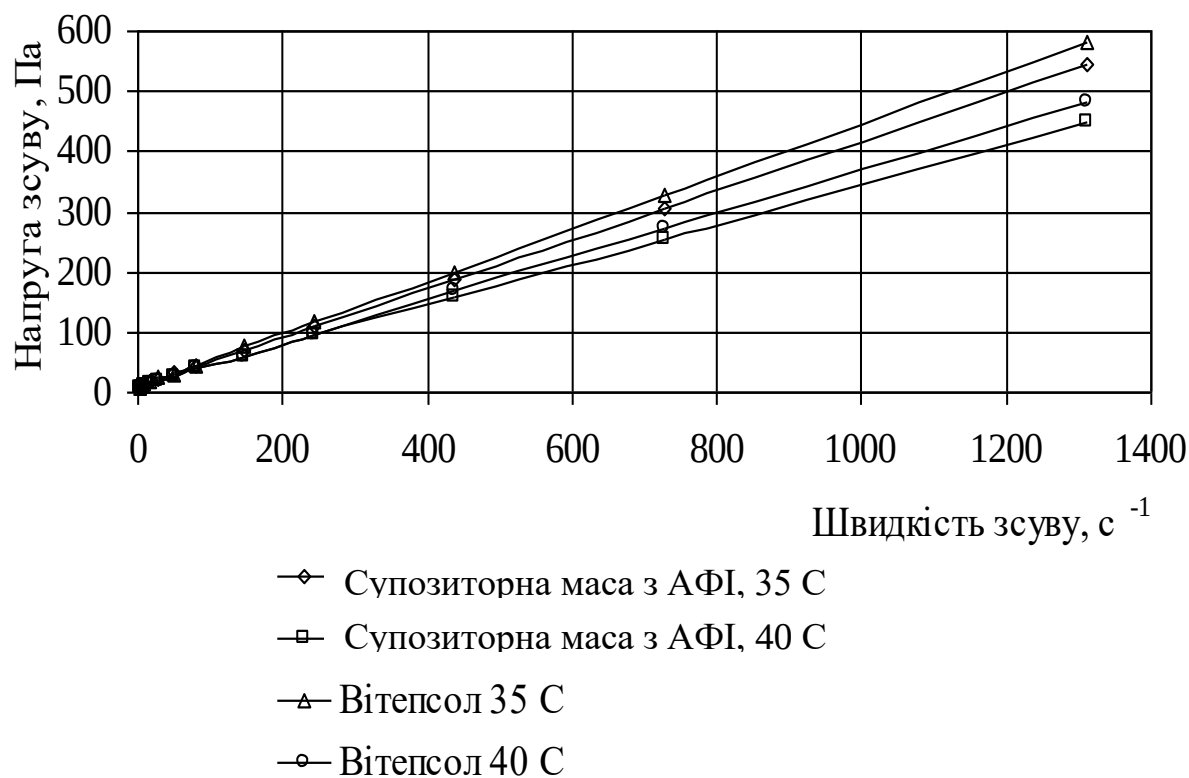


Рис. 3.2. Реограми супозиторіїв на вітепсолі

Як видно з наведених даних, введення екстрактів до складу супозиторної основи значно знижує її реологічні показники. Це стосується супозиторіїв, що були виготовленні як на вітепсолі, так і на твердому жирі.

Реограми наведені на рисунках 3.1 та 3.2 підтверджують можливість застосування цих супозиторних основ для подальших досліджень при розробці препарату із густими екстрактами.

3.1.3. Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв із густими екстрактами

Нами вивченні фізико-хімічні властивості супозиторіїв із густими екстрактами, а також вплив природи основи, її числових показників для розробки їх оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

Для розробки складу та технології супозиторіїв були досліджені фізико-хімічні показники супозиторіїв, а саме: температура плавлення, час повної деформації супозиторних основ та супозиторіїв.

За основу були взяті основи ліпофільного типу твердий жит типу А (виробництва фірми «Mertrade» Чехія) та вітепсол (W-35), які відповідають вимогам ДФУ та діючої нормативної документації.

Всі вищезазначені показники супозиторіїв визначали за методиками ДФУ.

Дослідження стійкості супозиторіїв із рослинними екстрактами на різних основах до руйнування наведені в табл. 3.3.

Результати експерименту показали, що супозиторії із густими екстрактами на основах твердого жиру та вітепсолу витримують навантаження більше 4000 г. Причому, самі низькі показники відмічені при використанні твердого жиру. Для вітепсолу точне значення встановити не вдалося, так як прилад при такому навантаженні дає значну похибку. Зі збільшенням вмісту діючої речовини стійкість супозиторіїв до руйнування збільшується. Це свідчить про стабільність їхньої форми.

Таблиця 3.3

Стійкість супозиторіїв із екстрактами до руйнування

Склад основи	Стійкість супозиторіїв до руйнування, г
	Густі екстракти ромашки та каштану
Твердий жир	4100
Вітепсол	більше 5000

Дослідження температури плавлення та часу повної деформації виготовлених супозиторіїв з екстрактами на різних основах представлені в табл. 3.4.

Як видно з даних табл. 3.4, середні показники часу повної деформації супозиторіїв із густими екстрактами на всіх основах не перевищували 15 хв, що відповідає вимогам ДФУ (не більше 15 хв.). Також температури плавлення супозиторіїв де основами були твердий жир типу А та вітепсол не перевищують встановлені вимоги для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільній основі – 37 °С.

Таблиця 3.4

**Дослідження температури плавлення та часу повної деформації
виготовлених супозиторіїв із густими екстрактами на різних основах**

Основа	Екстракти	Час повної деформації, хв.	Температура плавлення, °С
1	2	3	4
Твердий жир	Основа	4,61±0,01	35,11±0,02
	Супозиторна маса з густими екстрактами	3,53±0,02	33,38±0,01
Вітепсол	Основа	4,60±0,01	35,21±0,01
	Супозиторна маса з густими екстрактами	3,55±0,02	33,27±0,03

Таким чином, проведені дослідження по вивченню фізико-хімічних властивостей супозиторіїв із густими екстрактами дозволили встановити

придатність всіх основ гідрофобного характеру для одержання лікарського засобу.

З урахуванням економічної доцільності ми пропонуємо використовувати твердий жир в якості основи супозиторіїв:

Склад препарату:

Суміш густих екстрактів

ромашки та гіркокаштану звичайного 0,4 г

твердого жиру до отримання

супозиторія масою 1,5 г.

3.2. Розробка і обґрунтування технології виробництва супозиторіїв із комбінованим густим екстрактом

3.2.1. Визначення температурного режиму ведення процесу отримання супозиторіїв.

При розробці складу та технології супозиторіїв виникають ряд питань стосовно температурних режимів введенні компонентів до складу супозиторної основи та вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей, які суттєво впливають на технологічні процеси виробництва лікарської форми.

Серед композицій, що використовуються у фармації, зустрічаються основи, дуже різноманітні за своїми реологічними властивостями. Відомо багато випадків, коли в процесі технологічної обробки один і той же продукт переходить з одного структурного стану в інший, часто протилежний по властивостях першому. Наприклад, супозиторна маса при відливанні у форму з подальшим охолодженням переходить із в'язкого (текучого) стану в твердий (крихкий). Тому в першу чергу необхідно з'ясувати, які властивості досліджуваного матеріалу за заданих умов деформації є основними та визначаючими.

При розробці супозиторіїв, в першу чергу, слід враховувати фізико-

хімічні властивості лікарської сировини, а також параметри супозиторної основи, які характеризують її як тверде тіло. В попередніх дослідях встановлено, що температура плавлення залежить від вмісту густих екстрактів в супозиторній основі. Температура плавлення основ знижується при підвищенні вмісту екстрактів. За рахунок цього зменшується і час повної деформації супозиторіїв. Крихкість також зменшується зі збільшенням у складі супозиторіїв екстрактів.

Крім температури та крихкості, необхідно враховувати реологічні параметри супозиторних мас. Знання реологічних властивостей дозволяє регулювати процеси вивільнення, ефективності терапевтичної дії, однорідності дозування та вибору параметрів технологічного процесу при розробці, виробництві та застосуванні лікарського засобу.

При визначенні реологічних параметрів суміші екстрактів в основі (концентрату), супозиторної основи (твердий жир) та супозиторіїв встановлено, що досліджувані об'єкти являють собою мало в'язкі системи з ньютонівським типом течії, як при температурі 35 °C, так і при 40 °C.

Характер реологічних кривих для всіх досліджуваних компонентів супозиторіїв схожий.

При зниженні температури реологічні параметри зразків, що досліджувалися, значно збільшуються, при температурі нижче 32 °C текучість супозиторної маси зменшується настільки, що вона не затікає в пристрій для дозування, а при температурі 30 °C твердіє.

При температурі вище 45 °C супозиторна маса має досить значні параметри течії, що призводить до утворення крихких супозиторіїв після їх виготовлення. Починаючи з 55 °C температура майже не впливає на структурну в'язкість як концентрату, так і на супозиторну основу та супозиторії (рис. 3.3).

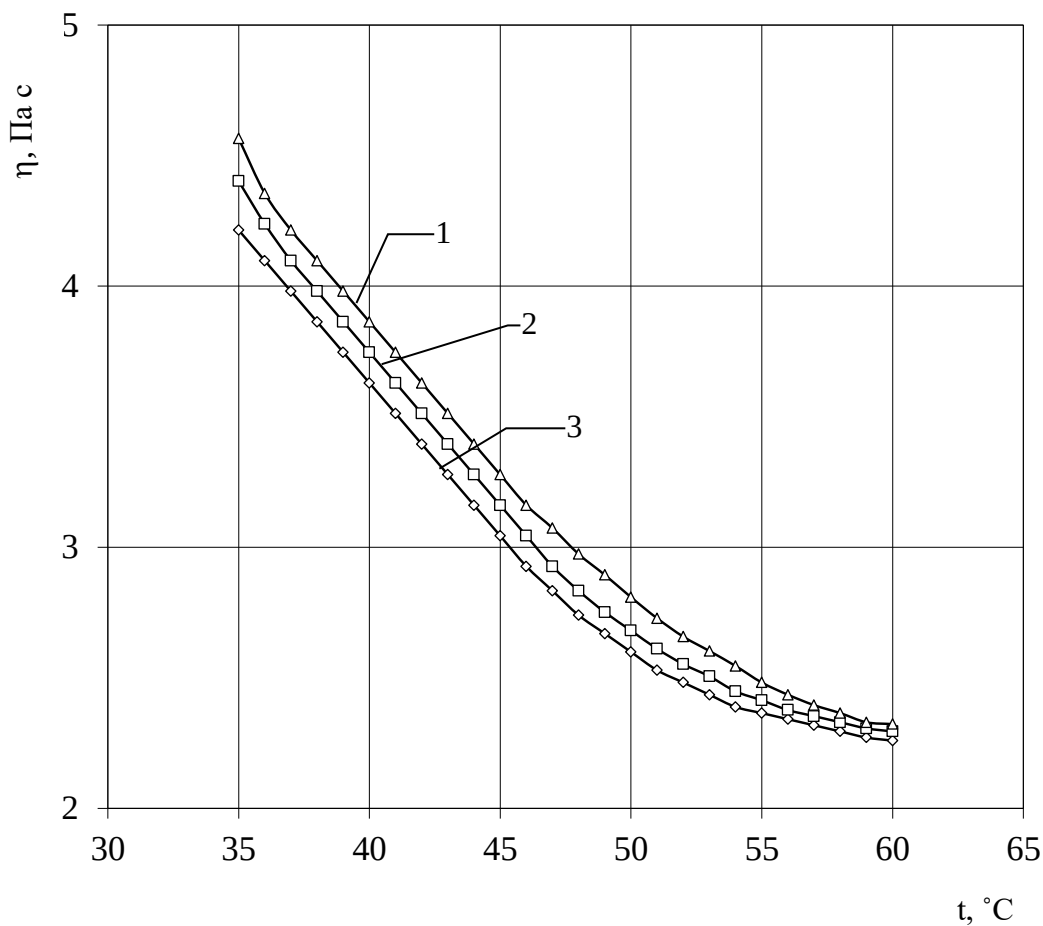


Рис. 3.3. Залежність структурної в'язкості концентрату (1), супозиторіїв із густими екстрактами (2), твердого жиру типу А (3) від температури

Таким чином для одержання якісних за фізико-хімічними властивостями супозиторіїв, приготування супозиторної маси необхідно проводити у реакторі при температурі 35-40 °С. Після чого охолодження маси в реакторі проводити до температури 33-37 °С, таку ж температуру маси повинно мати у збірнику і в бункері автомату для дозування.

Отримані залежності нелінійні, що свідчить про пластично-в'язкі властивості розроблених супозиторіїв. При збільшенні температури криві в'язкості плавно зростають, а далі переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури.

Побудовані криві в'язкості супозиторіїв свідчать також про те, що її плин починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги

в'язкість зразка поступово відновлюється. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється.

Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність супозиторної основи і супозиторіїв до в'язко-пластичних тіл, які володіють певною структурою.

Розроблені нами супозиторії із густими екстрактами за дисперсною системою є розчином, оскільки при підвищеній температурі екстракти повністю розчиняється в твердому жирі. Експериментально встановлено, що при зберіганні розплавленої супозиторної маси протягом 24 годин при температурі 40 °C не відбувається розшаровування. В зв'язку з чим рекомендується зберігати розплавлену супозиторну масу без перемішування.

3.2.2 Опис технологічного процесу виготовлення супозиторіїв із густими екстрактами

Особливу увагу при створенні нового лікарського препарату приділяють розробці технології його виготовлення.

Процес отримання супозиторіїв складається із сукупності послідовно здійснюваних стадій. В першу чергу проводиться санітарна підготовка виробництва, що включає в себе операції підготовки персоналу, обладнання, робочої зони та повітря до процесу приготування препарату. Технологічна схема виробництва наведені на рис. 3.4. При складанні технологічної схеми виробництва та опису технологічного процесу курувались вимогами Настанови 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація».

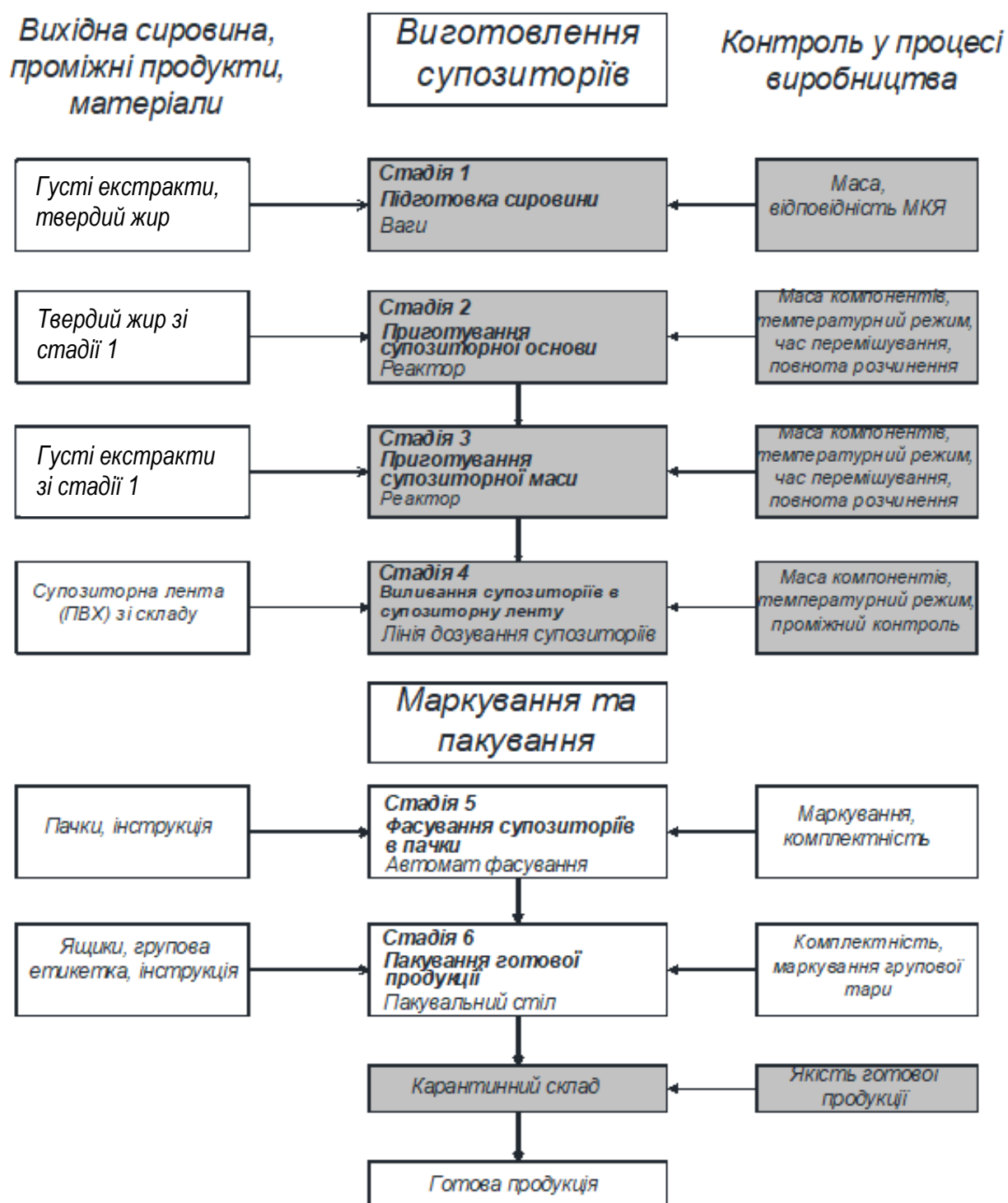


Рис. 3.4 Технологічна блок-схема виробництва супозиторіїв із комбінованим екстрактом ромашки та каштану

Стадія 1 Підготовка сировини

На вагах КП 2 в збірнику З 1 згідно даних матеріального балансу зважити густі екстракти. На вагах КП 4 в збірнику З 3 зважити брикети твердого жиру. Занести в протокол виробництва кількість відважених компонентів та передати збірники на стадії 2 та 3.

Стадія 2 Приготування супозиторної основи

Вмикають подачу гарячої води до рубашки реактора Р 5. Температура води повинна складати 40-45 °С. При досягненні необхідної температури в реакторі завантажують зі збірника З 3 твердий жир. Масу нагрівають до температури 35-40 °С та при появі рідкої фази вмикають рамну мішалку і проводять перемішування до моменту отримання однорідного розплаву.

Після отримання однорідної маси відкривають нижній штуцер реактору та відбирають частину твердого жиру, що піде на промивку ємності З 1 після вивантаження з неї густих екстрактів.

Стадія 3 Приготування супозиторної маси

В реактор Р 5 при працюючій мішалці самовиливом завантажити густі екстракти із твердим жиром у співвідношенні 1:1 зі збірника З 1. Промити збірник відібраною основою та злити в реактор. Масу в реакторі Р 5 перемішати рамною мішалкою при температурі в реакторі 35-40 °С.

Якщо температура в реакторі вища за необхідну знизити її подачею води холодної в рубашку реактора. Під час процесу охолодження проводити перемішування.

Відібрати пробу на аналіз однорідності маси та якісного аналізу кількості АФІ в перерахунку на 1 супозиторій.

Після отримання результатів аналізу супозиторну масу зливають в збірник З 8 (мюлірівська бочка) за допомогою стиснутого повітря попередньо профільтрувавши масу крізь капронову сітку Ф 7.

Стадія 4 Виливання супозиторіїв в супозиторну ленту

Виливання супозиторіїв здійснюють на автоматі ГФ 9. Встановлюють

температуру нагрівання дозуючого насосу 33-37 °С та дозу розливу супозиторної маси.

З бункеру автомату через дозуючий насос розрахована доза супозиторної маси автоматично надходить у відформовані чарунки. При цьому рівень маси не повинен перевищувати обмежувальну риску.

Під час роботи автоматичної лінії періодично (3 рази протягом однієї зміни) контролюють масу супозиторіїв. Маса одного супозиторія повинна бути від 1,4 до 1,6 г.

Контурна стрічка із заповненою супозиторною масою чарунками охолоджується в холодильній камері автомату при температурі 10-16 °С до повного затвердіння протягом 20 хв.

Надалі послідовно виконують такі операції як термозварювання верхнього краю контурної упаковки, нанесення номеру серії продукції та розрізання контурної стрічки із супозиторіями № 5.

Після проходження процесу відбраковки супозиторії передають на наступну стадію.

Супозиторії відбраковують при наявності таких дефектів:

- недостатня наповненість чарунки супозиторія;
- наявність бруду на поверхні контурної упаковки;
- порушення герметичності упаковки;
- деформована поверхня плівки.

Некондиційні упаковки відносять до витрат. Кондиційні супозиторії збирають в збірник, прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію 5.

Стадія 5 Фасування супозиторіїв в пачки

Супозиторії пакують в марковані відповідно аналітично-нормативної документації пачки по 10 штук. В кожную пачку вкладають листок-вкладиш. Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках.

Стадія 6 Пакування готової продукції

Пачки пакують в групову упаковку на пакувальному столі ГФ 11. В

кожну коробку вкладають листок-вкладиш. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Готова продукція. Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу за всіма показниками.

Після підтвердження відповідності серії препарату АНД готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці при температурі 8,0-15,0 °С до відвантаження споживачу.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі наукових та експериментальних досліджень обґрунтовано склад та технологію супозиторіїв репаративної дії із вмістом густих екстрактів ромашки та гіркокаштану звичайного.

2. Проведено комплексні фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження гідрофобних супозиторних основ та супозиторіїв, що дозволило обґрунтувати оптимальний носій супозиторіїв з вищенаведеними екстрактами – твердий жир типу А.

3. Визначення залежності структурно-механічних показників супозиторної основи та супозиторної маси від температури дозволило обрати оптимальний температурний режим ведення технологічного процесу отримання супозиторіїв.

4. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблена технологічна схема виробництва супозиторіїв із густими екстрактами.

ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній роботі вирішено питання розробки складу супозиторіїв репаративної дії та досліджено температурний режим виготовлення супозиторіїв.

1. проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо сучасної фармакотерапії проктологічних захворювань з урахуванням етіології та патогенезу, визначено превалювання супозиторіїв, як лікарської форми при лікуванні геморою та анальної тріщини.
2. обґрунтовано методичний підхід до розробки лікарського засобу;
3. проведено комплексні структурно-механічні, фізико-хімічні, дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу. Згідно проведених досліджень обґрунтовано використання твердого жиру в якості основи супозиторіїв;
4. досліджено вплив температури на процес виготовлення супозиторіїв;
5. розроблена технологічна схема виробництва супозиторіїв в промислових умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Биофармация : учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др. под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 238 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (date of access: 12.10.2021).
6. 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 та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
7. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/atc/> (дата обращения: 02.08.2018).
8. Кухтенко Г.П. / Исследование реологических свойств эмульсионных систем в зависимости от состава эмульгирующей смеси и технологии изготовления // Рецепт. – 2015. - № 5(103). – С. 85-89.
9. Кухтенко О. С. Розробка складу та технології супозиторіїв комбінованої дії "Проктопантезин" для лікування проктологічних захворювань : дис... канд. фармац. наук: 15.00.01. Х., 2006. 134 с.

10. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1 (14). С. 35-38.
11. Малкин А. Я. Реология: концепции, методы, приложения / А. Я. Малкин, А. И. Исаев, пер. с англ. – СПб. : Профессия, 2007. – 560 с.
12. Структурно–механические свойства суппозитория с экстрактом маклюры оранжевой / В. А. Коротков, Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Е. В. Гладух // *Вестник КазНМУ*. – 2014. – № 2 (2). – С. 313–314.
13. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуешов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2018. Ч. 2. 638 с.
14. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халеева – Х. : Изд-во НФаУ, “Золотые страницы”, 2003. – 288 с.
15. Ярних Т.Г. Супозиторні основи: вивчення асортименту / Т.Г. Ярних, К.В. Толочко, В.М. Чушенко // *Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики*. – 2010. – Вип. XXIII. – № 4. – С. 79–80.
16. ACOG Practice bulletin № 157: Cervical cancer screening and prevention // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 127, № 1. — P. e1-e20.
17. Ameer Z, Laith HS, Nawal A. 2013. Preparation and in-vitro evaluation of metoclopramide HCl hollow-type suppository. *Int J Pharm Pharm Sci*. 5:660–666.
18. Audus KL, Bartel RL, Hidalgo IJ, Borchardt RT. 1990. The use of cultured epithelial and endothelial-cells for drug transport and metabolism studies. *Pharmaceut Res*. 7:435–451.
19. Bradshaw E, Collins B, Williams J. 2009. Administering rectal suppositories: preparation, assessment and insertion. *Gastrointest Nurs*. 7:24–28.
20. British Pharmacopoeia. 2018. Rectal preparations. London: The Stationary Office, Vol. 3. p. 69–71.
21. Cabrera-P erez MA, Sanz MB, Sanjuan VM, Gonz alez-Alvarez M,

Alvarez IG. 2016. 2 - Importance and applications of cell- and tissue-based in vitro models for drug permeability screening in early stages of drug development. In: Sarmento B, editor. Concepts and models for drug permeability studies. Cambridge, UK: Woodhead Publishing; p. 3–29.

22. Cao YJ, Caffo BS, Fuchs EJ et al. Quantification of the spatial distribution of rectally applied surrogates for microbicide and semen in colon with SPECT and magnetic resonance imaging. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 74(6), 1013–1022 (2012).

23. Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI. 2002. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. *Arch Neurol.* 59:1915–1920.

24. Dolman L., Sauvaget C., Muwonge R., Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review // *BJOG*. — July 2014. — Vol. 121, Issue 8. — P. 929-942.

25. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. — 2015. — 136. — E359-386.

26. Ham AS, Nugent ST, Beveridge E et al. Designing the suppository: a rational formulation design for rectal and vaginal administration. Presented at: HIV R4P. Chicago, IL, USA October 17–21, 2016.

27. Holt BY, Morwitz VG, Ngo L et al. Microbicide preference among young women in California. *J. Women's Health* 15(3), 281–294 (2006).

28. Hoshi K., Honda S., Endo C., Sato A., Sekimoto S. Wound Healing Process in the Portio Vaginalis Uteri after CO₂-Laser Treatment // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1993. — 170(3). — 135-146.

29. Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms / Halyna Kukhtenko, Ievgenii Gladukh, Oleksandr Kukhtenko, Dmitrii Soldatov // *Asian Journal of Pharmaceutics*. - Jul-Sep 2017. - 11 (3).- p. 575-578

30. Lam YWF, Lam A, Macy B. 2016. Pharmacokinetics of

phenobarbital in microenema via macy catheter versus suppository. *J Pain Symptom Manage.* 51:994–1001.

31. Li H, Yu Y, Faraji Dana S, Li B, Lee C-Y, Kang L. 2013. Novel engineered systems for oral, mucosal and transdermal drug delivery. *J Drug Target.* 21:611–629.

32. Lin H-R, Tseng C-C, Lin Y-J, Ling M-H. 2012. A novel in-situ-gelling liquid suppository for site-targeting delivery of anti-colorectal cancer drugs. *J Biomater Sci Polym Ed.* 23:807–822.

33. Lo Y-L, Lin Y, Lin H-R. 2013. Evaluation of epirubicin in thermogelling and bioadhesive liquid and solid suppository formulations for rectal administration. *IJMS.* 15:342–360.

34. Lowry M. Rectal drug administration in adults: how, when, why. *Nurs. Times.* 112(8), 12–14 (2016).

35. Maisel K, Ensign L, Reddy M, Cone R, Hanes J. 2015. Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse. *J Control Release.* 197:48–57.

36. Malonza IM, Mirembe F, Nakabiito C et al. Expanded Phase I safety and acceptability study of 6% cellulose sulfate vaginal gel. *AIDS (London, England)* 19(18), 2157–2163 (2005).

37. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 121, № 4. — P. 829-846.

38. Naz S, Memon NY, Sattar A, Baloch R. Diclofenac rectal suppository: an effective modality for perineal pain. *J. Pak. Med. Assoc.* 66(8), 1005–1008 (2016).

39. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // *Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / головний*

ред. В. Новіков. – Лівів : вид-во Львівської політехніки, 2015. – 256 с.

40. Schwartz JL, Mauck C, Lai JJ et al. Fourteen-day safety and acceptability study of 6% cellulose sulfate gel: a randomized doubleblind Phase I safety study. *Contraception* 74(2), 133–140 (2006).
41. Structural-mechanical studies of phytoegel «Zhivitan» / Ievgenii Gladukh, Igor Grubnik, Halyna Kukhtenko // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2017 - Volume 9, Issue 9. – p. 1672-1676.
42. Verdenelli MC, Cecchini C, Coman MM et al. Impact of probiotic SYN BIO® administered by vaginal suppositories in promoting vaginal health of apparently healthy women. *Curr. Microbiol.* 73(4), 483–490 (2016).
43. Wada K, Uehara S, Ishii A et al. A Phase II clinical trial evaluating the preventive effectiveness of lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent cystitis. *Acta. Med. Okayama* 70(4), 299–302 (2016).
44. Ye X, Yin H, Lu Y, Zhang H, Wang H. Evaluation of hydrogel suppositories for delivery of 5-aminolevulinic acid and hematoporphyrin monomethyl ether to rectal tumors. *Molecules* 21(10), (2016).
45. Zaveri T, Primrose RJ, Surapaneni L, Ziegler GR, Hayes JE. Firmness perception influences women's preferences for vaginal suppositories. *Pharmaceutics* 6(3), 512–529 (2014).

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

	ЗМІСТ
Вербицька М. О., Семушина А. М., Кобилинська Н. С.; Н. к.: Бобро С. Г.	91
Винниченко М. В., Кухтенко О. С.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	93
Войтевич І. В., Січкара А. А.; Н. к.: Сердюк Є. В.	94
Гавлієвський А. О.; Н. к.: Кухтенко О. С.	96
Гречко Г. С.; Н. к.: Безрукавий Є. А.	97
Гульчук А. О.; Н. к.: Гриценко В. І.	99
Гуторка М. О.; Н. к.: Криськів О. С.	100
Долженко А. О.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	101
Дячок А. С.; Н. к.: Безрукавий Є. А.	103
Казакова П. А., Давидова І. О.; Н. к.: Рубан О. А.	104
Каланча Д. В.; Н. к.: Сагайдак-Нікітюк Р. В.	105
Калашнік К. Ю., Філіпцова О. В.; Н. к.: Кран О. С.	106
Капріор І. О., Авад А. А. Дж. А.; Н. к-и: Ярних Т. Г., Буряк М. В.	107
Кирилов Д. К.; Н. к.: Шпичак Т. В.	108
Кирилов Д. К.; Н. к.: Криськів О. С.	110
Княжук Л. О., Пазина І. О., Фомченкова Г. О.; Н. к.: Бобро С. Г.	112
Колесник В. М.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	114
Корчменко К. В., Кобець М. М., Кобець Ю. М.; Н. к.: Філіпцова О. В.	115
Кралін М. В., Ніколайчук Н. О.; Н. к.: Кухтенко О. С.	116
Краснокутська А. Р., Кобець М. М.; Н. к.: Філіпцова О. В.	118
Кузьмін Д. О.; Н. к.: Кухтенко О. С.	119
Левицька А. С., Корсовська К. В., Новікова Т. О.; Н. к.: Бобро С. Г.	120
Мельниченко А. С.; Н. к.: Богуцька О. Є.	122
Мерікова А. В., Кухтенко О. С.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	123
Молчанова В. В., Кобець М. М., Кобець Ю. М.; Н. к.: Філіпцова О. В.	124
Нагорна Ю. О.; Н. к.: Криськів О. С.	125
Нестерчук Л. І., Пуль-Лузан В. В., Ярних Т. Г.	127
Огус А. А., Філіпцова О. В.; Н. к.: Мартинюк Т. В.	128
Пальчак Л. М.; Н. к.: Кухтенко О. С.	129
Пахолка Р. В., Дич В. А.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	130
Петрова М. О., Ніколайчук Н. О., Кухтенко О. С.; Н. к.: Сердюк Є. В.	131
Подорожна М. Г.; Н. к.: Кухтенко О. С.	132
Проценко Ю. Є.; Н. к.: Пономаренко Т. О.	133
Риндіна М. К.; Н. к.: Крюкова А. І.	134
Слюсаренко В. В.; Н. к.: Кухтенко О. С.	136
Соколенко А. С., Ложечка А. С.; Н. к.: Алмакаєв М. С.	137
Соколік Д. О., Віслогузова Д. С.; Н. к.: Ніколайчук Н. О.	139
Строжеміна І. Ю., Кобець М. М.; Н. к.: Філіпцова О. В.	140

«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ»

Матеріали та методи. Проведено онлайн-опитування 167 жінок з різних регіонів України за допомогою Гугл-форми. Первинне дослідження було проведено у липні-серпні 2022 року. З метою обробки одержаних результатів використано програмне забезпечення Statistica 6.0.

Результати дослідження. Серед видів депіляції можна виділити: гоління, воскову депіляцію, спеціальні гелі та креми для депіляції, шугаринг. Існує також ензимна та лазерна епіляція.

Було розроблено анкету яка містила два розділи: перший – про демографічні показники споживачів і другий розділ інформацію щодо вибору епіляції чи депіляції тіла. Опитування було проведено серед жінок віком від 16 до 60 років. Встановлено, що переважна більшість жінок старшого віку (61%) обирає гоління як один з найбільш простих та найдешевших методів депіляції. 13% жінок старшого віку використовують депілятори у вигляді гелю або крему. 5% жінок віком понад 50 років використовують воскову депіляцію чи шугаринг. Епілятором користується 4%. Лише 2% з них робили лазерну епіляцію. Так, 15% жінок похилого віку не видаляють волосся взагалі, особливо взимку. Спеціальні гелі та креми для депіляції використовує 25% молоді. Серед молоді шугаринг та воскова депіляція користується попитом у 24% опитаних. Лазерну епіляцію робили 10% респондентів молодого віку. З них голінню надають перевагу 25%. Епілятором користується 15%. Не видаляє волосся взагалі лише 1% молоді.

Висновки. Кожна сучасна жінка обирає процедуру видалення небажаного волосся яка є для неї більш доступною як за ціною, так і способом проведення.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ РОЗРОБЦІ СУПОЗИТОРІЇВ

Кралін М. В., Ніколайчук Н. О.

Науковий керівник: Кухтенко О. С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfr@nuph.edu.ua

Вступ. Питання вивчення біологічної доступності виступило в сфері дослідження на передній план на основі підміченого факту, що лікарська форма, склад діючих та допоміжних речовин, технологічний процес її виготовлення та спосіб прийому при певних обставинах у значній мірі змінює процес абсорбції багатьох лікарських речовин, а тим самим і кількісний бік їх фармакологічного та терапевтичного ефектів.

Однією з основних цілей біофармацевтичного дослідження є визначення для даної лікарської речовини найбільш благоприємного способу прийому з терапевтичного боку та у його рамках вибрати таку лікарську форму, яка здатна забезпечити досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

У теперішній час фармацевтичний ринок України активно насичується лікарськими засобами різних фармакологічних груп. Серед цих препаратів значне місце займають ректальні лікарські форми, зокрема, супозиторії. Ректальний спосіб введення лікарських засобів сполучає в собі позитивні боки ін'єкційного та перорального способів введення. Так,

за швидкістю досягнення фармакологічного ефекту ректальний спосіб введення близький до ін'єкційного, але, на відміну від нього – не болючий та в меншій мірі сприяє появі алергічних реакцій, не вимагає спеціального підготовленого медичного персоналу. Ректальний спосіб введення лікарських засобів відрізняється від інших деякими особливостями, основними з яких є надходження лікарських речовин безпосередньо в загальний кровообіг, мінаючи дію шлунково-кишкового тракту та печінки.

Мета дослідження. Метою нашої роботи стала розробка супозиторіїв із вмістом рослинних екстрактів для лікування проктологічних захворювань (геморой, анальна тріщина тощо). Першочерговим питанням стало визначення ефективної за фармакотехнологічними показниками основи.

Матеріали та методи. В дослідженнях використовували комплексний густий екстракт лікарської рослинної сировини, що було отримано на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ, гідрофільні (макрогольні) та гідрофобні (супоцир, овуцир, вітепсол та твердий жир) основи. Методики дослідження визначали за стандартними методиками Державної фармакопеї України.

Результати дослідження. Відповідно до вимог ДФУ ректальні супозиторії, в залежності від виду основи, контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту (для речовин з вмістом 2 % і менше від середньої маси супозиторія), час повної деформації, температуру плавлення, твердість, супровідні домішки, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

При проведенні стандартизації супозиторіїв з густим комбінованим екстрактом крім приведених показників нами досліджувались такі данні як кислотне, перекисне, йодне число, число омилення та реологічні показники.

Супозиторії готували середньою масою 1,5 г, з вмістом густого екстракту до 0,3 г. В деяких модельних зразках крім основи використовували розчинники екстракту (пропіленгліколь, полісорбат 80, гліцерин). Кількість екстрактів в складі готового продукту (одного супозиторія) була визначена за літературними даними та на підставі того, що саме ця кількість вміщує в себе достатню концентрацію активних компонентів (флавоноїдів).

Середнє значення температури плавлення супозиторіїв з густими екстрактом, де основою був супоцир, знаходиться за межами вимог ДФУ, тому подальше використання цього типу основи не є доцільним. При використанні в якості основи овуциру в процесі зберігання відбулося зміна кольору супозиторіїв. Ця основа нами була також виключена з подальших досліджень. Супозиторії на гідрофільних основах не вдалося стабілізувати.

Слід відзначити, що під час досліджень було виявлено, що при додаванні до складу супозиторіїв, що виготовлені всіх гідрофобних супозиторних основах, екстракту відбулося зниження температури плавлення та часу повної деформації в порівнянні з показниками супозиторних основ.

Таким чином, подальші дослідження проводили на супозиторних основах твердий жир типу А та вітепсол W-35.

Реологічні показники супозиторних основ із комбінованим екстрактом показали можливість використання супозиторних основ на твердому жиру та вітепсолі в якості основ супозиторіїв для застосування у проктології.

Висновки. За фармакотехнологічними показниками визначено коло допоміжних речовин, що можуть бути використані для розробки супозиторіїв для лікування

проктологічних захворювань. Подальші дослідження будуть включати етапи визначення вивільнення діючих компонентів, застосування консервантів, стабілізаторів та технології отримання лікарського засобу.

ВИВЧЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ ДЕКОРАТИВНОЇ КОСМЕТИКИ РІЗНИМИ ПОКОЛІННЯМИ СПОЖИВАЧІВ

Краснокутська А. Р., Кобець М. М.

Науковий керівник: Філіпцова О. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

philiptsova@yahoo.com

Вступ. Теорія поколінь – це теорія, розроблена Вільямом Штраусом і Нілом Хоув, яка описує цикли поколінь, що повторюються, в історії США. Представники поколінь (у дужках зазначені роки народжень): покоління «Х» (1963-1984); покоління «Y» (1984-2000); покоління «Зет» або зумери (з 2000). Оскільки різні покоління мають різні цінності, то вони мають певні відмінності як споживачі декоративної косметики. Сьогодні відомі такі світові бренди декоративної косметики, як: Max Factor, L'Oreal, Maybelline. ТОВ «Лореаль Україна» являє собою лідера косметичного ринку України. Косметика масового попиту компанії ТОВ «Лореаль Україна» представлена такими брендами: Mixa, Maybelline New York, L'Oreal Paris, Garnier, NYX Professional.

Мета дослідження: вивчення використання декоративної косметики різними поколіннями споживачів.

Матеріали та методи. У роботі проведено онлайн-опитування споживачів декоративної косметики різних поколінь за допомогою Гугл-форми. В опитуванні прийняли участь 127 жінок з різних регіонів України. Первинне дослідження було проведено у серпні та вересні 2022 року. Для обробки отриманих результатів використано програмне забезпечення Statistics 25. Для статистичного аналізу використано хі-квадрат і тест Краскела-Уолліса.

Результати дослідження. Респонденти цього дослідження поділяються на три покоління (покоління Х, покоління Y, покоління Зет), і ця робота показує відмінності між згаданими поколіннями, які фактори та які характеристики декоративної косметики споживачі вважають важливими при виборі косметичного засобу. Було розроблено анкету та проведено пілотне тестування шляхом онлайн-опитування. Анкета містила два розділи: перший розділ про демографічні показники споживачів і другий розділ інформацію щодо вибору декоративної косметики. Опитування було проведено серед жінок-споживачів косметики різних поколінь віком від 16 до 50 років.

Із загальної кількості 127 респонденток, які взяли участь у дослідженні, представниками покоління Х склали 35%. До покоління Y належить 25% жінок. Представники наймолодшого покоління Зет склали 40%. Хоча вибірка нерівномірно розподілена між поколіннями, кількість респондентів на покоління достатньо велика, щоб їх можна було порівнювати.

З'ясовано, що існує тісний зв'язок між доходом і сумою, витраченою на макіяж. У ході дослідження встановлено, що представники покоління Х мають найвищий рівень доходу.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Микити КРАЛІНА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування в проктології», керівник кваліфікаційної роботи: Олександр КУХТЕНКО, д. фарм. н., професор, затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Підібрати склад супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань з вмістом рослинних екстрактів (густий екстракт гіркокаштану звичайного та густий екстракт ромашки) та дослідити технологічний режим виготовлення супозиторіїв. Проаналізувати ринок проктологічних препаратів та визначити частку препаратів із рослинними компонентами.
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 - , рисунків -

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2022	20.10.2022
2	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	05.10.2022	08.11.2022
3	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022

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	Жовтень-грудень 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Микита КРАЛІН

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олександр КУХТЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Кралін Микита Вадимович	Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування в проктології	Development of suppositories with plant extracts for proctology application	проф. Кухтенко О.С.	проф. Хохленкова Н.В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

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

№ 111151 від «12» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Краліна Микити Вадимовича, 3 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування в проктології / Development of suppositories with plant extracts for proctology application», 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

0%

16%

ВІДГУК

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

Микити КРАЛІНА

**на тему: «Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для
застосування у проктології»**

Актуальність теми. Геморой це найбільш поширене захворювання серед хвороб аноректальної зони. Дане захворювання можна віднести до хвороб цивілізації і способу життя, в розвитку яких вирішальна роль належить порушенню мікроциркуляції. Застосування фітопрепаратів, що мають набагато менше протипоказань на відміну від синтетичних препаратів, має найбільш важливе значення як в лікуванні, так і при медичної реабілітації хворих з патологією внутрішніх органів. Значну кількість препаратів отримують на основі густих та сухих екстрактів. Тому робота над створенням сучасних лікарських засобів для профілактики і лікування проктологічних захворювань (супозиторіїв) на сьогодні є однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено фармако-технологічні показники діючих та допоміжних речовин, підібрани умови виробництва супозиторіїв, проаналізовано фармацевтичний ринок України.

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

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

Науковий керівник

Олександр КУХТЕНКО

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ
на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Микити КРАЛІНА
на тему: «Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для
застосування у проктології»

Актуальність теми. Якість та стабільність препарату, його терапевтична ефективність, знаходяться у прямій залежності від технології його виготовлення. Тому, при створенні нових лікарських препаратів розробці технології приділяють особливу увагу. У зв'язку з тим, що одним з основних технологічних факторів є температурний режим виробництва супозиторіїв, для визначення оптимальної технології виготовлення препарату автором було проаналізовано реологічні параметри супозиторної основи та супозиторної маси при різних температурах. Дані дослідження, із попереднім підбором складу препарату, є актуальним питанням розробки супозиторіїв.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при підборі технології отримання супозиторіїв на основі рослинних екстрактів та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти проаналізовані фармако-технологічні показники супозиторних мас та супозиторіїв. Запропонована технологія отримання супозиторіїв репаративної дії з вмістом густих екстрактів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із визначення фармакотехнологічних показників густих екстрактів, досліджено вплив допоміжних речовин на властивості супозиторної маси. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, помилки в оформленні.

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

Рецензент

проф. Наталя ХОХЛЕНКОВА

«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 Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування у проктології

здобувача вищої освіти випускного курсу 226Ф20Фм(2.63)-01 групи НФаУ 2023 року випуску

КРАЛІНА Микити

(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) д.фарм.н., проф. КУХТЕНКО Олександр

Рецензент д.фарм.н., проф. ХОХЛЕНКОВА Наталя

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти з курсу 226Ф20Фм(2.63)-01 групи КРАЛІНА Микити

(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування у проктології

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доц.

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Микити КРАЛІНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка супозиторіїв із рослинними екстрактами для застосування у проктології»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Микита КРАЛІН виконав кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр КУХТЕНКО

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Микита КРАЛІН 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

« ___ » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Олег ШПИЧАК/