

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему: «**РАЗРАБОТКА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ
НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**»

Выполнила: соискатель высшего образования Фс17(5.0д) – 04
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Зинеб БЕРГУИ

Руководители: доцент заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Тамара ЗУБЧЕНКО
заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств,
д.фарм.н., профессор Лилия ВИШНЕВСКАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры
заводской технологии лекарств, д.фарм.н., доцент
Галина СЛИПЧЕНКО

Харьков – 2022 год

АННОТАЦИЯ

Украина относится к странам с высокими показателями заболеваемости и смертности от инсульта: заболеваемость составляет 278,7 случая на 100 тыс. населения. В проведенных исследованиях изучено влияние вспомогательных веществ на технологические свойства суппозитория. Разработано состав и технологию экстенпоральных суппозитория на основе винпоцетина и кислоты янтарной для лечения сосудистых заболеваний головного мозга.

Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка использованных источников и приложений. Основное содержание работы изложено на 43 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 37 источников литературы из них 29 кириллицей и 8 латиницей. Работа иллюстрирована 8 таблицами, 9 рисунками.

Ключевые слова: винпоцетин, кислота янтарная, технология, суппозитории, витепсол, бутирол.

ANNOTATION

Ukraine is one of the countries with high rates of morbidity and mortality from stroke: the incidence is 278.7 cases per 100,000 population. In the conducted studies, the influence of excipients on the technological properties of suppositories was studied. The composition and technology of extemporaneous suppositories based on vinpocetine and succinic acid have been developed for the treatment of cerebrovascular diseases.

The qualifying work consists of an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of references and applications. The main content of the work is set out on 43 pages of typewritten text. The list of references contains 37 sources of literature, 29 of which are in Cyrillic and 8 in Latin. The work is illustrated with 8 tables, 9 figures.

Keywords: vinpocetine, succinic acid, technology, suppositories, witepsol, butyrol.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Раздел 1 ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (обзор литературы)	9
1.1 Этиология и патогенез нарушения мозгового кровообращения	9
1.2 Фармакотерапия патологических состояний нарушения мозгового кровообращения	12
1.3 Перспективы создания экстемпоральных лекарственных средств на основе винпоцетина и кислоты янтарной	15
Выводы к разделу 1	18
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Раздел 2 Объекты и методы	19
2.1 Объекты исследований	19
2.2 Методы исследований	22
Выводы к разделу 2	23
Раздел 3 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	24
3.1 Маркетинговые исследования средств для терапии и профилактики нарушения мозгового кровообращения на рынке Украины	24
3.2. Технологические исследования влияния вспомогательных веществ в составе суппозиторных основ на технологические показатели качества экстемпоральных суппозиторий	28

3.3	Разработка технологии экстемпоральных суппозиториях для лечения сосудистых заболеваний головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной	32
3.4	Оценка качества экстемпоральных суппозиториях ноотропного действия	39
	Выводы к разделу 3	42
	ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	43
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	44
	ПРИЛОЖЕНИЯ	49

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АВК	аповинкаминовая кислота
АФИ–	активный фармацевтический ингредиент
БАР–	биологически-активные вещества
ГФУ–	Государственная фармакопея Украины
ДЭП	дисциркуляторная энцефалопатия
ЕФ–	Европейская фармакопея
ЛС–	лекарственное средство
ЛП–	лекарственный препарат
ЛФ–	лекарственная форма
ПАВ	поверхностно-активные вещества
ЦНС–	центральная нервная система
НМК	нарушения мозгового кровообращения
ФДЭ	фосфодиэстераза

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК), существенно снижающих качество жизни больных [12, 22]. Этим объясняется пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, особенно вопросам лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сосудистой патологии головного мозга. Наиболее часто этиологическими факторами, приводящими к развитию хронических НМК, являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, нарушения ритма сердца [22].

Ежегодно на планете возникает 17,3 млн инсультов, умирает 6 млн человек, из них 29 % — мужчин и 39 % — женщин. В странах Европы ежегодно происходит 1,2 млн инсультов (заболеваемость составляет 100–200 случаев на 100 тыс. населения). В возрастной группе 55–75 лет у 17 % мужчин и 20 % женщин возникает инсульт. На его долю приходится 13,8 % всех смертей (17% — среди женщин, 11% — среди мужчин).

Украина, к сожалению, относится к странам с высокими показателями заболеваемости и смертности от инсульта: заболеваемость составляет 278,7 случая на 100 тыс. населения [27].

Проблеме сосудистой патологии головного мозга уделяется большое внимание со стороны исследователей. На сегодня в мире проводится 149 исследований по проблеме цереброваскулярной патологии (73 — в развитых, 76 — в развивающихся странах). Поэтому разработка экстемпоральных суппозиторий на основе винпоцетина и кислоты янтарной позволит повысить обеспеченность населения Украины препаратами для терапии хронических нарушений мозгового кровообращения и существенно улучшить качество жизни больных.

Целью исследования стало технологические исследования в разработке состава экстемпоральных суппозиторий для профилактики и лечения

сосудистой патологии головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной.

Суппозитории на основе АФИ винпоцетина и кислоты янтарной представляет собой твердую лекарственную форму, стабильность которых зависит от вспомогательных веществ в составе основы.

Задачи исследования: для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить и обобщить современные литературные данные о профилактике и лечении сосудистой патологии головного мозга;
- провести анализ и изучить ассортимент ЛВ, используемых в производстве лекарственных средств для терапии сосудистой патологии головного мозга;
- изучить влияние на технологические показатели качества вспомогательных веществ в составе суппозиторных основ;
- разработать состав и технологию экстенпоральных суппозиторийев.

Предмет исследования – разработка технологии экстенпоральных суппозиторийев на основе винпоцетина и кислоты янтарной для терапии сосудистой патологии головного мозга.

Объекты исследования – модельные образцы основы суппозиторийев с различными поверхностно-активными веществами, экстенпоральные суппозитории с винпоцетином и кислотой янтарной.

Методы исследования. С целью теоретического обоснования состава и разработки технологии лекарственного средства в форме экстенпоральных суппозиторийев на основе винпоцетина и кислоты янтарной для профилактики и терапии сосудистой патологии головного мозга изучение физико-химических и технологических показателей препарата по методикам ГФ Украины.

Практическое значение основных результатов. В процессе исследования изучали влияние технологических факторов на стабильность

экстемпоральных суппозиториях, качественные показатели модельных образцов суппозиториях на основе винпоцетина и кислоты янтарной для терапии сосудистой патологии головного мозга. На основании полученных результатов разработано состав и технологию средства для терапии сосудистой патологии головного мозга.

Элементы научных исследований. По результатам проведенных исследований обосновано создание лечебно-профилактического средств для терапии сосудистой патологии головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка использованных литературных источников и приложений. Основное содержание работы изложено на 43 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 37 источников литературы из них 29 кириллицей и 8 латиницей. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 9 рисунками.

РАЗДЕЛ 1. ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (обзор литературы)

1.1. Классификация, этиология и патогенез нарушения мозгового кровообращения

Цереброваскулярные заболевания условно можно разделить на острые (транзиторные ишемические атаки, острая гипертоническая энцефалопатия, геморрагический и ишемический инсульт) и хронические (гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция) нарушения мозгового кровообращения, количество которых во всем мире прогрессивно увеличивается, прежде всего — за счет факторов образа жизни. На сегодняшний день гиподинамия, малоподвижный образ жизни, абдоминальное ожирение, неправильное питание, курение, злоупотребление алкоголем играют большую роль в развитии сосудистой патологии, чем, например, сахарный диабет и болезни сердца [12, 27].

Ежегодно на планете возникает 17,3 млн инсультов, умирает 6 млн человек, из них 29% — мужчин и 39% — женщин. В странах Европы ежегодно происходит 1,2 млн инсультов (заболеваемость составляет 100–200 случаев на 100 тыс. населения). В возрастной группе 55–75 лет у 17 % мужчин и 20 % женщин возникает инсульт. На его долю приходится 13,8 % всех смертей (17 % — среди женщин, 11 % — среди мужчин) [12, 14, 27].

Украина, к сожалению, относится к странам с высокими показателями заболеваемости и смертности от инсульта: заболеваемость составляет 278,7 случая на 100 тыс. населения.

Проблеме сосудистой патологии головного мозга уделяется большое внимание со стороны исследователей. На сегодня в мире проводится 149 исследований по проблеме цереброваскулярной патологии (73 — в развитых, 76 — в развивающихся странах). За эти годы удалось изменить концепцию

ведения больных с инсультом. Получены новые данные касательно понимания механизмов развития цереброваскулярных заболеваний, прежде всего, речь идет о генетике инсульта и других формах цереброваскулярной патологии (синдром CADASIL). Благодаря внедрению методов нейровизуализации, новых патофизиологических данных, биохимических методов изменилось представление о патогенезе ишемического инсульта: инсульт является неотложным состоянием, помощь пациентам должна оказываться с первых минут (рис. 1.1).

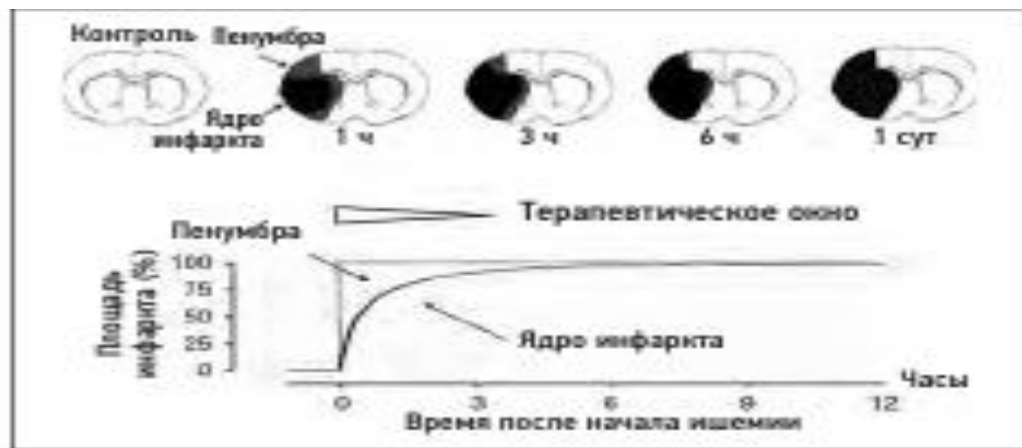


Рис. 1.1 Формирование инфаркта мозга на фоне снижения церебрального кровотока

Сосудистые заболевания головного мозга признаны в медицине одной из самых опасных групп заболеваний, так как они имеют довольно серьезные последствия для организма. Каждое заболевание сосудов мозга обладает характерными особенностями, которые зависят от того, каких конкретно сосудов коснулся патологический процесс. Но в любом случае, заболевания этой группы способны спровоцировать геморрагический или ишемический инсульт, после чего пациент либо становится инвалидом, либо умирает.

Симптомы сосудистых заболеваний головного мозга [12, 14, 22, 27].

В числе первых признаков заболевания выделяют хронические головные боли, провалы в памяти, снижение слуха и зрения, нарушение движений, головокружение.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), то есть функциональное нарушения головного мозга, ставшего причиной плохого кровообращения,

отличается особой симптоматикой. На первых стадиях заболевания пациент испытывает эмоциональную неустойчивость, хроническую усталость, раздражение, притупление внимательности, головные боли после перенапряжения (не только физического, но и умственного). Как правило, симптомы выражаются ярче по вечерам. На поздних стадиях ДЕП пациент перестает адекватно оценивать собственное состояние, ощущает неуверенность в своих силах, теряет способность мыслить абстрактными понятиями. Вместе с тем происходит энергетическое истощение, лишаящее человека возможности самостоятельно справиться с бытовыми задачами, остановив выбор на более простых действиях. Нередко отмечается возникновение ипохондрии — панического страха заболеть [27].

Клинические проявления сосудистых заболеваний головного мозга можно разделить на следующие формы:

- хроническая ишемия мозга I-II стадии;
- расстройство кровообращения головного мозга, имеющее преходящий характер;
- инфаркт головного мозга (ишемический инсульт);
- кровоизлияние в мозг (геморрагический инсульт).

Врачи-неврологи объясняют возникновение заболеваний сосудов головного мозга следующим образом: недостаточное кровоснабжение ограничивает доступ кислорода и глюкозы, в результате происходит инфаркт мозга, результаты которого непредсказуемы. Во взрослом возрасте негативно повлиять на кровоснабжение способны атеросклероз сосудов и гипертоническая болезнь.

Среди множества заболеваний сосудов головного мозга особого внимания заслуживает ишемическая болезнь и ДЭП [22].

Лечение ишемической болезни подразумевает: работу над восстановлением нарушенных физиологических и поведенческих функций, для чего используется общеукрепляющая терапия, магнито- и электрофорез, лечебная физкультура, массаж; стабилизацию артериального давления и

профилактику инсультов с помощью антикоагуляционных и сосудорасширяющих препаратов;

1.2. Фармакотерапия патологических состояний нарушения мозгового кровообращения

При установлении диагноза необходимо учитывать, что инсульт является гетерогенным состоянием, развивающимся по различным механизмам. На сегодняшний день парадигма лечения пациентов с инсультом предусматривает быструю госпитализацию и раннее начало терапии.

Доказанное лечение в острый период ишемического инсульта — лечение в инсультных блоках, тромболитическое лечение, ацетилсалициловая кислота, хирургическая декомпрессия при злокачественных инфарктах средней мозговой артерии, в острый период геморрагического инсульта — базисная терапия, хирургическое лечение [22, 27, 34].

Согласно Рекомендациям Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (American Heart Association/American Stroke Association — АНА / АСА), важным является догоспитальный этап, показана очень быстрая транспортировка пациентов в инсультное отделение. В лечении как ишемического, так и геморрагического инсульта доказана базисная терапия, включающая коррекцию нарушений дыхания, регуляцию функций сердечно-сосудистой системы, контроль метаболизма глюкозы и температуры тела, нормализацию водно-электролитного баланса, профилактику и лечение осложнений.

Наиболее эффективный метод для пациентов с мозговым инсультом — тромболитическая терапия. Показано, что внутривенное введение альтеплазы в течение 3–4, 5 ч после инсульта на 30 % увеличивает благоприятный исход. На сегодняшний день продолжаются исследования по изучению эффективности альтеплазы, десмотеплазы и тенектеплазы у этих пациентов [14].

Тромболитическая терапия с учетом маленького терапевтического окна и наличия противопоказаний применяется только у 5–7 % населения, пострадавшего от ишемического инсульта (в некоторых центрах — до 20 %). В соответствии с Рекомендациями АНА / ASA, при наличии противопоказаний к применению альтеплазы может быть рассмотрен вопрос о проведении внутриартериального тромболиза у тщательно отобранных пациентов, в течение 6 ч после начала инсульта. Эффективность данного метода подтверждена в пяти рандомизированных клинических исследованиях (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT и SWIFT PRIME) [22, 27, 34].

Чрезвычайно важным является проведение ранней реабилитации пациентам с инсультом, которая обязательно должна осуществляться мультидисциплинарной командой. Доказано, что в восстановительном лечении для пациентов, перенесших инсульт, эффективно применение препаратов леводопы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, церебролизина; эффективность терапии стволовыми клетками все еще продолжает изучаться [27].

Следует помнить, что 25 % всех инсультов являются повторными. У пациентов, перенесших данное заболевание, повышается риск развития инфаркта миокарда, поражения периферических сосудов. Именно поэтому стратегия вторичной профилактики инсульта должна включать определение подтипа первого инсульта или транзиторной ишемической атаки (механизма развития), коррекцию факторов риска, применение антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов у больных с кардиоэмболическим инсультом, назначение статинов, каротидную эндартерэктомию.

Организация помощи больным с тиазидными ишемическими атаками базируется на двух факторах: время от начала заболевания и характер неврологической симптоматики и степени риска инсульта. Для профилактики повторного инсульта на период до 90 дней у пациентов с малым инсультом рекомендуется применять двойную антитромбоцитарную терапию

(ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) сразу же через 24 ч после появления симптомов. Не рекомендуется применять тикагрелор в дополнение к ацетилсалициловой кислоте при интенсивной терапии малого инсульта.

В настоящее время актуальной является проблема хронических нарушений мозгового кровообращения, согласно официальным данным, в Украине зарегистрировано >2,5 млн пациентов с данной патологией [16, 19].

В развитии хронических и острых нарушений мозгового кровообращения большую роль играет эндотелиальная дисфункция, доказано, что состояние эндотелия является показателем сердечно-сосудистого, в том числе и цереброваскулярного, здоровья. Состояние эндотелиальной функции способны улучшить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, статины, антагонисты кальция, блокаторы β -адренорецепторов, антиагреганты, мельдоний, антиоксиданты, эстрогены, малые дозы алкоголя (красное вино), физические тренировки.

Несмотря на достижения в лечении пациентов с инсультами, хроническими нарушениями мозгового кровообращения, по-прежнему отмечается высокая инвалидизация и смертность. Терапия при инсульте, как правило, дорогостоящая, дешевле и целесообразнее проводить профилактику сосудистых заболеваний головного мозга [27].

Профилактика цереброваскулярных заболеваний должна включать контроль артериального давления, соблюдение правил рационального питания, отказ от употребления алкоголя и курения, физическую активность, избегание стрессов, определение уровня холестерина и глюкозы в крови, нормализацию обмена веществ и правильного кровообращения. Наилучшие результаты обеспечивает прием медикаментов, согласно врачебным предписаниям.

Иного подхода требует лечение ДЕП. Прежде всего, оно связано с необходимостью улучшить кровообращение головного мозга, стимулируя метаболические процессы в мозговой ткани и направляя усилия на устранение

расстройств сна. Помимо этого, неврологи советуют избегать стрессовых ситуаций, выбирая максимально комфортные условия для работы и отдыха.

Арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в данной области достаточно ограничен. Среди препаратов, применяемых в медицинской практике для улучшения мозгового кровообращения, хорошо зарекомендовал себя винпоцетин. В последние годы появились сообщения о потенцирующем действии на фармакологическую активность винпоцетина кислоты янтарной.

1.3. Перспективы разработки препаратов для лечения сосудистых нарушений головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной

Винпоцетин представляет собой соединение с комплексным механизмом действия, которое благоприятно влияет на метаболизм в головном мозге и улучшает его кровоснабжение, а также улучшает реологические свойства крови.

Винпоцетин оказывает нейропротекторные эффекты: препарат ослабляет вредное действие цитотоксических реакций, вызванных стимулирующими аминокислотами. Препарат ингибирует потенциал зависимые Na^{+} - и Ca^{2+} -каналы, а также рецепторы NMDA и AMPA. Препарат усиливает нейропротективный эффект аденозина [7, 8, 19].

Винпоцетин стимулирует церебральный метаболизм: препарат увеличивает захват глюкозы и O_2 и потребление этих веществ тканью головного мозга. Препарат повышает устойчивость головного мозга к гипоксии, увеличивает транспорт глюкозы – исключительного источника энергии для головного мозга – через гематоэнцефалический барьер; сдвигает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более благоприятного аэробного пути; избирательно ингибирует Ca^{2+} -кальмодулинзависимый фермент цГМФ-фосфодиэстеразу (ФДЭ), повышает уровень цАМФ и цГМФ в головном мозге. Препарат повышает концентрацию АТФ и соотношение

АТФ/АМФ; усиливает обмен норадреналина и серотонина в головном мозге, стимулирует восходящую норадренергическую систему; обладает антиоксидантной активностью, в результате действия всех вышеперечисленных эффектов винпоцетин оказывает церебропротективное действие [8, 34, 36].

Винпоцетин улучшает микроциркуляцию в головном мозге: препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает патологически повышенную вязкость крови, увеличивает способность эритроцитов к деформации и ингибирует захват аденозина, улучшает транспорт O_2 в тканях путем снижения аффинитета O_2 к эритроцитам.

Винпоцетин селективно увеличивает кровоток в головном мозге: препарат увеличивает церебральную фракцию сердечного выброса; снижает сосудистое сопротивление в головном мозге, не влияя на параметры системной циркуляции (артериальное давление, сердечный выброс, частоту пульса, общее периферическое сопротивление) препарат не вызывает «эффекта обкрадывания». Более того, на фоне приема препарата улучшается поступление крови в поврежденные (но еще не некротизированные) участки ишемии с низкой перфузией («обратный эффект обкрадывания»).

Винпоцетин быстро всасывается и через час после приема внутрь его концентрация в крови достигает максимума. Всасывание происходит главным образом в проксимальных отделах пищеварительного тракта. При прохождении через стенку кишки не подвергается метаболизму. Распределение: исследования винпоцетина, меченного радиоактивным изотопом, показали, что при пероральном введении препарата наибольшая радиоактивность определяется в печени и желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в тканях наблюдается через 2-4 часа после приема внутрь. Концентрация винпоцетина в тканях головного мозга не превышает его концентрацию в крови. В организме человека 66 % винпоцетина связывается с белками, биодоступность при приеме внутрь – 7 %, объем распределения – $246,7 \pm 88,5$ л, что указывает на хорошее распределение

в тканях. Значение клиренса винпоцетина (66,7 л/ч) в плазме крови превышает его значение в печени (50 л/ч), что указывает на внепеченочный метаболизм соединения [7, 8, 19].

Главный метаболит винпоцетина, аповинкаминовая кислота (АВК), образуется в организме человека в количестве 25-30 % при первом прохождении винпоцетина через печень. По сравнению с внутривенным введением после применения препарата внутрь величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) АВК вдвое больше. Другими метаболитами винпоцетина являются: гидрокси-винпоцетин, гидрокси-АВК, глицинат дигидрокси-АВК и их сульфатные и глюкуронидные конъюгаты. Заболевания печени и почек не влияют на метаболизм винпоцетина.

Выведение: при повторных применениях препарата внутрь в дозе 5 и 10 мг кинетика имеет линейный характер, плазменные концентрации в стадии насыщения составляют соответственно $1,2 \pm 0,27$ нг/мл и $2,1 \pm 0,33$ нг/мл. Период полувыведения у человека – $4,83 \pm 1,29$ часа. Выводится с мочой и калом в соотношении 3:2. Выведение АВК осуществляется путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения зависит от дозы винпоцетина и режима дозирования [8, 32, 33, 34].

По данным клинических исследований, существенных различий в кинетике препарата у пожилых людей и молодых пациентов нет, препарат не кумулирует. Пациентам с заболеваниями печени и/или почек препарат назначают в обычной дозе, отсутствие кумуляции позволяет проводить длительные курсы лечения

Традиционная пероральная таблетированная лекарственная форма, в которой винпоцетин зарегистрирован в Украине, обладает рядом недостатков. Пероральный путь введения антигипертензивных препаратов не обеспечивает быстрое снижение артериального давления, часто приводит к значительным потерям лекарственных веществ за счет частичной деструкции в желудочно-кишечном тракте и биотрансформации в печени [8]. Существенным недостатком инъекционной формы препарата является большая вероятность

развития возможных побочных эффектов после ее применения, что ограничивает парентеральный способ введения винпоцетина амбулаторными условиями, где есть соответствующее оборудование и квалифицированный персонал [7, 8, 19]. Использование альтернативных путей всасывания винпоцетина, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую кардиологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством [7–9].

Выводы к разделу 1.

Изучены проблемы использования средств для оказания нейропротекторных эффектов в терапии сосудистых нарушений головного мозга. Эффективны эти препараты для лечения острого инфаркта головного мозга, винпоцетин улучшает мозговой кровоток пациентов, когнитивные функции, неврологические функции и QOL. Поэтому разработка альтернативных путей всасывания винпоцетина, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую кардиологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

В данной главе представлены объекты и методы исследований, которые полнее всего отражают суть и характер проведенной работы

2.1. Объекты исследований

Объектами исследования служили модельные образцы основы суппозиторий с различными ПАВ и модельные образцы комбинированных экстенпоральных суппозиторий на основе винпоцетина и кислоты янтарной.

Характеристика действующих веществ

Винпоцетин (аповинкаминовой кислоты этиловый эфир) – белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха, температура плавления 149-153°C, практически нерастворим в воде, малорастворим в метаноле, этиловом спирте 96%-м, растворим в хлороформе, кислоте ледяной уксусной.

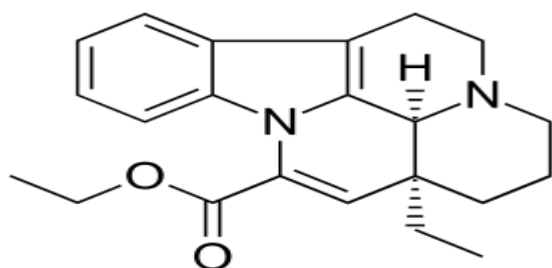


Рис. 2.1 Структурная формула винпоцетина

Винпоцетин относится к производным карбазола, представляет собой гетероциклическую систему, включающую пиррол, конденсированный с двумя атомами бензола, является сложным эфиром аповинкаминовой кислоты. Это белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде.

Используется для лечения острого инфаркта головного мозга, винпоцетин улучшает мозговой кровоток пациентов, когнитивные функции, неврологические функции и QOL. Винпоцетин является эффективным и безопасным компонентом лечения острого церебрального инфаркта [4, 8, 10].

Оказывает сосудорасширяющее, антиагрегационное, антигипоксическое действие, улучшает мозговое кровообращение [5]. Основной механизм действия — усиление кровоснабжения ишемизированных участков посредством расслабления гладкой мускулатуры сосудов головного мозга [5, 8, 10].

Кислота янтарная (бутандио́вая кислота, химическая формула — $C_4H_6O_4$ или $HOOC-CH_2-CH_2-COOH$) — слабая химическая органическая кислота, относящаяся к классу карбоновых кислот [7, 8, 10, 32].

При стандартных условиях, янтарная кислота — это двухосновная карбоновая кислота, представляющая собой бесцветные кристаллические вещества без запаха. Соли и эфиры янтарной кислоты называются сукцинатами (от лат. *succinum* — «янтарь»).

Кислота янтарная относится к кислородсодержащим органическим соединениям, имеющим в молекуле две карбоксильные группы. По внешнему виду это белое кристаллическое вещество без запаха, кислого вкуса, легко растворимо в воде. по физическому состоянию является твердыми кристаллами без запаха, она растворима в воде и имеет кисловатый вкус, слегка растворяется в этаноле, эфире, ацетоне и глицерине. Succinic acid не растворяется в бензоле, сульфиде углерода, четыреххлористом углероде или масляном эфире [10].

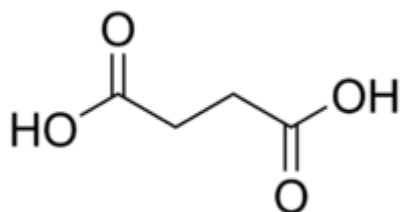


Рис. 2.2. Структурная формула кислоты янтарной

В лекарственных препаратах янтарная кислота применяется в качестве активного вещества как метаболическое средство, улучшающее метаболизм и энергообеспечение тканей, уменьшающее гипоксию тканей.

Характеристика вспомогательных веществ

С целью выбора рациональной суппозиторной основы использовали различные носители и вспомогательные вещества, разрешенные к применению в медицинской практике.

Моноглицериды (МГД 94) (ЕФ 8) – смесь моноглицеридов, нерастворимых в воде, наиболее эффективны при использовании в расплавленном состоянии. Используются в качестве эмульгаторов в мягких лекарственных формах [5, 32].

Масло какао (Oleum Cacao) (ГФ X, с. 486, USP 32-NF27, p. 137) Плотная однородная масса желтого цвета, слабого ароматного запаха какао и приятного вкуса, плавится при 30-34 °С, превращаясь в прозрачную жидкость. Используется в фармации как суппозиторная основа.

Парафин (Paraffinum) (ЕФ 8) Белая кристаллическая масса, жирная на ощупь. Состоит из предельных высокомолекулярных углеводородов. Температура плавления 50-57 °С, не растворяется в воде и спирте, легко растворим в хлороформе, жирных и эфирных маслах. Применяется как добавка к основам с целью уплотнения их консистенции и повышение температуры плавления [5, 32].

Твердый жир (ГФУ 2.0, Т. 2, С. 608) – смесь моно-, ди-, триглицеридов жирных кислот, которые могут быть получены этерификацией жирных кислот природного происхождения глицерином или пере этерификацией природных жиров. Хрупкая восковидная масса белого или почти белого цвета. При нагревании до температуры 50 °С субстанция плавится с образованием бесцветной или слабо-желтоватой жидкости. Практически не растворим в воде, легко растворим в эфире, мало растворим в этаноле. Кислотное число не более 0,5, гидроксильное число – не более 50, йодное число – не более 3,0, перекисное число – не более 3,0, число омыления от 210 до 260 [5].

Эмульгатор Т-2 – смесь неполных сложных диэфиров триглицерина и стеариновой кислоты/

Витепсол W-35 (ЕФ-8) – белая, твердая, хрупкая, легкоплавка при температуре тела масса без вкуса и запаха. В химическом отношении это смесь триглицеридов насыщенных жирных кислот с 1 % моно- и диглицеридов тех же кислот. Температура плавления 33,5-35,5 °С. Температура затвердения 32,5-34,5 °С; йодное число не более 3,0; кислотное число не более 0,2 [32].

2.2. Методы исследований

Оценку качества ректальных суппозиторий проводили согласно методикам ГФУ 2.0, Том. 1. Для этого были использованы современные физико-химические, технологические и биологические методы исследований.

Плотность измеряли с помощью пикнометра по методике ГФУ 2.0, р. 2.2.5 [4].

Время полной деформации суппозиторий определяли согласно ГФУ, С. 505 [4].

Температуру плавления и затвердевания суппозиторных основ и масс определяли по методикам ГФУ 2.0, р. 2.2.15 и р. 2.2.18 соответственно [4].

Распадаемость суппозиторий исследовали на приборе с мешалкой и перфорированными дисками по методике ГФУ 2.0, р. 2.9.2 [4].

Кислотное число суппозиторий с фито экстрактами определяли в навеске около 2 г по методике ГФУ 2.0, р.2.5.1 и рассчитывали по формуле:

$$I_A = \frac{5,61 \times K \times V}{m_H}, \quad (2.1)$$

где:

V – объем 0,1 М раствора калия гидроксида, израсходованного на титрование, мл;

K – коэффициент поправки;

m – масса навески препарата, г

Методики определения

Содержание винпоцетина в порошке устанавливали спектрофотометрическим, а янтарной кислоты – титриметрическим методами.

Для проведения реакций, подтверждающих подлинность винпоцетина в порошке, его растворяли в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и добавляли несколько капель реактива Драгендорфа, наблюдали появление оранжевого окрашивания. С пикриновой кислотой препарат образует пикраты с характерной температурой плавления [4, 5].

Кислота янтарная не вступает в реакцию с указанными реактивами, что подтверждает специфичность методик идентификации. Для подтверждения подлинности кислоты янтарной поступали следующим образом: к 0,1 г порошка добавляли 0,01 г резорцина, 1 мл концентрированной кислоты серной, нагревали 5 минут при температуре 130°C. Охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида, возникала желтая флуоресценция [4].

Выводы к разделу 2.

Приведено описание и характеристики действующих веществ винпоцетина и кислоты янтарной. Охарактеризованы вспомогательные вещества.

Приведены методики или ссылки на определение: фармакологических показателей суппозиторных основ и суппозиторий: время полной деформации; температуры плавления и затвердевания суппозиторных основ; распадаемость суппозиторий.

Использованные в экспериментах действующие и вспомогательные вещества соответствуют требованиям НД.

Для оценки качества суппозиторий и готовой лекарственной формы использовались фармакопейные методики.

РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1. Маркетинговые исследования препаратов для лечения сосудистых заболеваний головного мозга на рынке Украины

В течение последних десятилетий на фоне роста распространенности сосудистых заболеваний отмечается повышение частоты случаев острого нарушения мозгового кровообращения. Согласно результатам международных эпидемиологических исследований, в мире ежегодно от инсульта умирают приблизительно 6 млн человек. По данным ВОЗ, инсульт остается второй по частоте причиной смертности и главной причиной инвалидизации населения. Лишь около 20 % выживших больных возвращаются к прежней трудовой деятельности. В структуре общей заболеваемости мозговым инсультом 80% составляет ишемическая форма [22, 27]. Для изучения номенклатуры препаратов АТХ-группа: N06ВХ – «Прочие психостимулирующие и ноотропные средства» был рассмотрен Государственный реестр лекарственных средств, зарегистрированных в Украине (на 15.09.21 г) [7, 8, 10]. Использованы методы информационного поиска и маркетингового анализа. Согласно Протоколу, лечебная программа предусматривает применение 11 разных лекарственных веществ (ЛВ) (табл. 3.1), среди которых к группе N06ВХ18 средства, влияющие на сосудистую систему головного мозга, относится Винпоцетин [27]. Нами проанализирован рынок данных групп по количеству средств согласно торговым названиям, которые зарегистрированы в Украине и присутствуют на украинском фармацевтическом рынке по состоянию на сентябрь 2021 г. (табл. 3.1). Изучаемый сегмент фармацевтического рынка Украины представлен зарубежными и отечественными препаратами (табл. 3.1). Большая часть сегмента ноотропных лекарственных средств – отечественные лекарственные

средства. Он представлен 74 наименованиями препаратов, что составляет 61,3 %. Зарубежные лекарственные средства данного сегмента занимают 38,7 % украинского рынка (табл.3.1, рис. 3.1, 3.2) [7, 8, 10].

Таблица 3.1.

Ассортимент препаратов, группы N06ВХ влияющих на сосудистую систему головного мозга

№ п/п	Международное непатентованое название	Группа по АТС-классификации	Количество торговых названий	
			украинских ФФ	зарубежных ФФ
1.	Пиритинол	N06B X02	-	1
2.	Пирацетам	N06B X03	13	10
3.	Цитиколин	N06B X06	28	24
4.	Прамирацетам	N06B X16	-	1
5.	Винпоцетин	N06B X18	10	5
6.	Темгиколурил	N06B X21	5	-
7.	Фенибут	N06B X22	12	3
8.	Прочие	N06B X20**	2	2
9.	Пирацетам, комбинации	N06B X53**	6	2



Рис. 3.1. Распределение препаратов группы N06ВХ по производителям

По состоянию на сентябрь 2021 г. в Украине зарегистрировано 173 ЛП, влияющих на сосудистую систему головного мозга, которые используются при лечении сосудистых заболеваний мозга, без учета формы, среди них на рынке присутствуют 122 наименований.

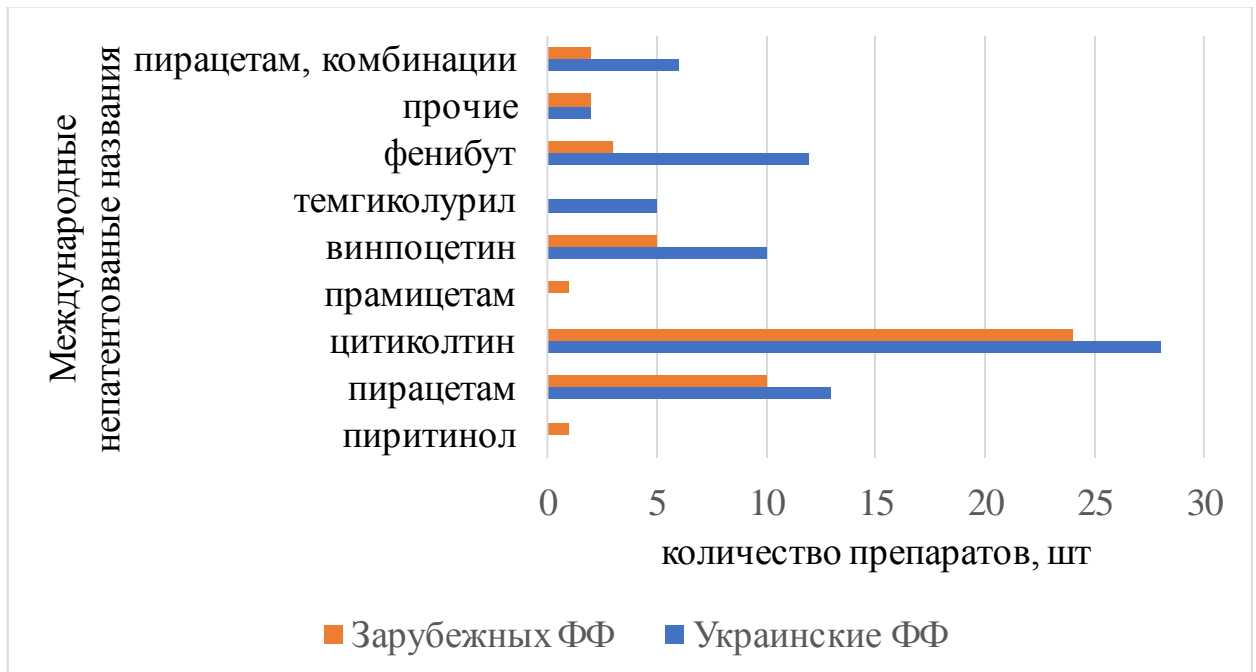


Рис. 3.2 Препараты группы N06ВХ для терапии сосудистых заболеваний головного мозга

Анализ части отечественного сегмента рынка показал, что его формируют 10 предприятий Украины.

Установлено, что производители Украины выпускают на фармацевтический рынок страны по 1-2 наименования ноотропного действия. В первую группу предприятий входит фирмы: ООО «Здоровье». «Дарница», «Фармак» «Лекхим», «Красная Звезда» и др.

Анализ лекарственных средств ноотропного действия показывает, что с небольшим перевесом (55 %) предлагаются жидкие лекарственные средства в форме растворов для инъекций, концентратов раствора для инфузий, оральных растворов и твердые ЛС в форме таблеток и капсул (рис. 3.3).

Как видно из диаграмм (рис. 3.3) современный спектр препаратов как украинского, так и иностранного производства, которые применяются для лечения нарушений мозгового кровообращения, достаточно объемный.

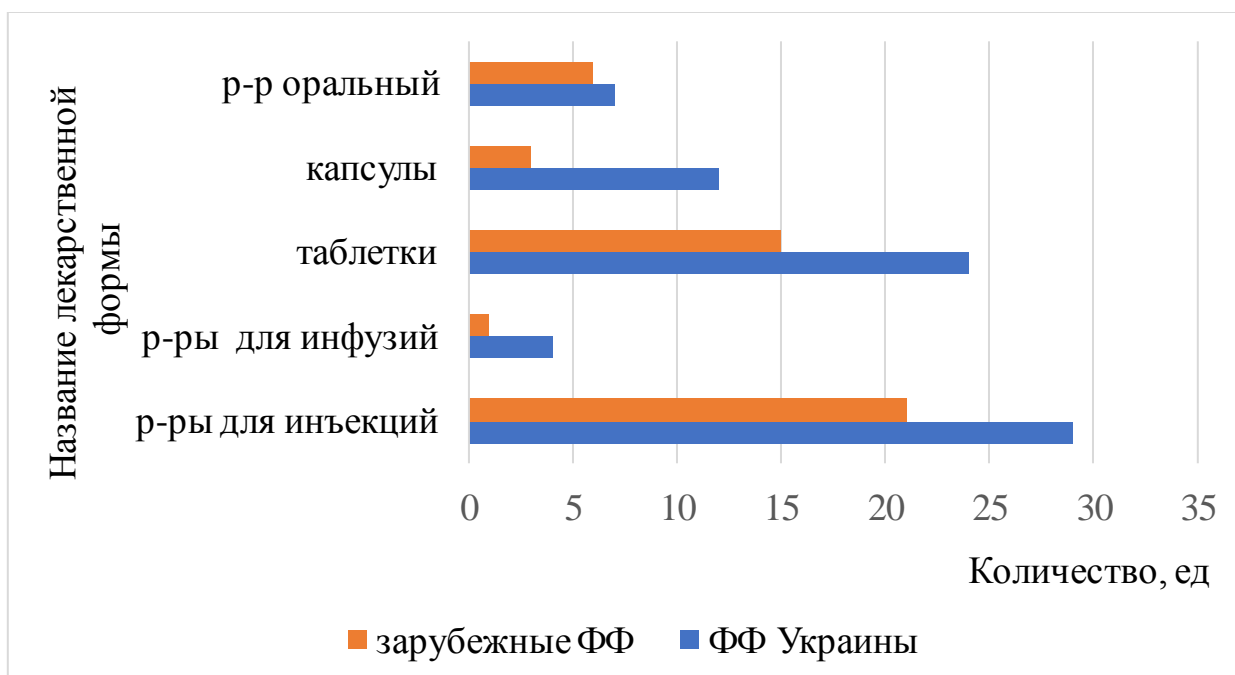


Рис. 3.3. Распределение ноотропных средств группы N06BX по лекарственным формам.

Таблица 3.2.

Препараты ноотропного действия группы N06BX18 Винпоцетин

Название препарата, лекарственная форма	Фирма производитель
Винпоцетин-Дарница таблетки по 5 мг №30 Винпоцетин-Дарница концентрат для раствора д/инф. 5 мг/мл по 2 мл №10 (5x2) в амп.	ЧАО ФФ «Дарница»
Кавинтон таблетки по 5 мг №50 (25x2) Кавинтон форте таблетки по 10 мг №30 (15x2) Кавинтон форте таблетки по 10 мг №90 (15x6) Кавинтон концентрат для раствора д/инф. 5 мг/мл по 2 мл №10 (5x2) в амп.	ООО «Гедеон Рихтер», Венгрия
Винпоцетин-Астрафарм таблетки по 5 мг №30 (10x3)	ООО «АСТРАФАРМ»
Винпоцетин таблетки по 0.005 г №30 (10x3) Барвитон раствор д/ин. 5 мг/мл по 2 мл №10 в амп.	ЧАО «Лекхим-Харьков»

Винпоцетин таблетки по 5 мг №30 (10x3)	ООО ОЗ ГНЦЛС
Винпоцетин концентрат для раствора д/инф. 5 мг/мл по 2 мл №5 в амп.	ООО «Здоровье» ООО ФАРМЕКС ГРУП
Вицеброл таблетки по 5 мг №50 (10x5)	Біофарм Лтд, Польша
Винпоцетин концентрат д/приг. раствора д/инф. 5 мг/мл по 2 мл №10 (5x2) в амп.	ПАО «НПЦ «Борщоговский химико-фармацевтический завод».
Винпоцетин таблетки по 10 мг №30 (10x3)	ПАО «Химфармзавод «Красная звезда»
Винпоцетин-Фармак концентрат для раствора д/инф. 0.5 % по 2 мл №10 в амп.	АТ «Фармак»

Таким образом, учитывая значительную динамику развития рынка ЛП, применяемых для лечения сосудистых заболеваний, достаточно высокую стоимость этих препаратов, а также недостаточную финансовую поддержку больных со стороны государства, маркетинговые исследования позволяют определить факторы, влияющие на фармацевтическую помощь больным, и направления улучшения физической и экономической доступности препаратов.

Проведенный маркетинговый анализ свидетельствует, что уровень потребления препаратов анализируемых групп характеризуется положительной динамикой как в натуральных, так и в денежных единицах, которая подтверждает рост количества больных с данной нозологией среди населения Украины с каждым годом.

3.2. Технологические исследования влияния вспомогательных веществ в составе суппозиторных основ на технологические показатели качества экстемпоральных суппозиторияев

Одним из основных этапов разработки состава ректальных суппозиторияев является выбор основы лекарственной формы (ЛФ),

призванной обеспечить биодоступность, стабильность данной ЛФ и обеспечить равномерность распределения компонентов [3, 11]. Жировые основы должны плавиться при температуре тела человека.

Суппозиторные основы составляют, как правило, 80-99 % от массы суппозитория и оказывают существенное влияние на терапевтическую эффективность препарата [15, 28].

К суппозиторным основам предъявляются следующие требования:

- фармакологическая индифферентность и биологическая безвредность (безопасность), в т. ч. отсутствие местного раздражающего действия;
- химическая инертность и физическая стабильность;
- твердость при комнатной температуре и дезинтеграция при температуре тела человека (расплавление, растворение);
- способность к инкорпорированию ЛВ, в т.ч. водных и спиртовых жидкостей;
- обеспечение высокой степени высвобождения, биодоступности и терапевтической эффективности ЛВ; доступность;
- определенные структурно-механические свойства (твердость, пластичность, упругость, плотность, вязкость в жидком состоянии);
- технологичность, как способность формироваться тем или иным методом [20, 24, 28].

Что касается последнего требования, то технологичность предполагает для метода выливания способность основ быстро плавиться и затвердевать, легко отделяться от формы, иметь устойчивую кристаллическую форму, не проявлять хрупкости до затвердевания и в процессе хранения [4, 32].

Таким образом, проведения экспериментальных исследований по выбору оптимального состава основы были проведены с использованием носителей, наиболее часто используемых в экстемпоральной рецептуре, приведенных в таблице 3.3 Среди экстемпоральных методов получения суппозитория самым распространенным является метод выливания [15, 20,

28]. Поэтому образцы суппозиторных основ изготавливали методом выливания по общей технологической схеме.

Таблица 3.3

Состав суппозиторных основ

Название компонентов	Номер образца/ количество компонентов в составе основы (г)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Масло какао	30	30			30		25		
ГХМ 5Т						95			
Гидрогенизированные жиры					50				
Кулинарный жир	60	49							
Твердый жир			95				60		100
Парафин	10	21			20		10		
Эмульгатор Т-2						5			
Моноглицериды дистиллированные			5	5			5		
Витепсол W-35				95				100	

Сравнительный анализ модельных образцов суппозиторных основ по внешнему виду и основным технологическим показателям (время полной деформации, температура плавления, температура затвердевания) показал, что составы № 1, № 6 не соответствует требованиям по внешнему виду, а составы № 2, 7 – по времени полной деформации и по температуре затвердевания. Эти образцы основ были исключены из дальнейших исследований. Физико-химические свойства суппозиторных основ представлены в табл. 3.4.

В соответствии с требованиями ГФ Украины анализ результатов полученных образцов суппозиторных основ 3, 4, 5, 8, 9 показал, что температура плавления образцов находилась в пределах 34 – 37°C, время полной деформации 6,25 – 7,15 мин, температура затвердевания в пределах 30 – 33 °С, что соответствует установленным нормам. Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением средних значений, их ошибок,

доверительных интервалов среднего результата (с доверительной вероятностью 0,95) [6, 9].

Таблица 3.4

Физико-химические свойства суппозиторных основ

№ композиции	Средняя масса (г)	Т плавления, (С°)	Т затвердевания, (С°)	Время полной деформации, мин.
1	2,01 ± 0,13	35 ± 1	27 ± 1	7,02 ± 0,16
2	2,09 ± 0,21	36 ± 1	27 ± 1	17,50 ± 0,24
3	2,00 ± 0,23	35 ± 1	32 ± 1	7,15 ± 0,32
4	2,04 ± 0,15	35 ± 1	31 ± 1	6,37 ± 0,15
5	2,02 ± 0,15	36 ± 1	31 ± 1	6,39 ± 0,14
6	2,02 ± 0,13	31 ± 1	26 ± 1	8,59 ± 0,21
7	2,09 ± 0,17	36 ± 1	26 ± 1	17,20 ± 0,18
8	2,07 ± 0,16	37 ± 1	31 ± 1	6,25 ± 0,24
9	2,00 ± 0,23	33 ± 1	30 ± 1	7,06 ± 0,17

Для оценки различий между средними значениями использовали критерий Стьюдента.

Выбор рациональной основы для суппозиторий с винпоцетином и кислотой янтарной осуществляли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Результаты, как среднее пяти параллельных определений представлены на рис.3.4.

Из представленных данных следует, что все взятые в эксперименте основы не препятствуют диффузии активной субстанции из ЛФ – ее высвобождение из экспериментальных образцов суппозиторий наблюдалось уже в течение 1 часа от начала опыта, увеличивалось с течением времени и достигало максимума через 6 часов. Наиболее быстрое и полное высвобождение отмечено для суппозиторий на основе бутирол из которой через 6 часов концентрация винпоцетина была в 1,4 – 1.5 раза выше, чем в диализате из других образцов модельных основ. Высокие

биофармацевтические показатели отмечены при использовании в качестве суппозиторной основы витепсол.

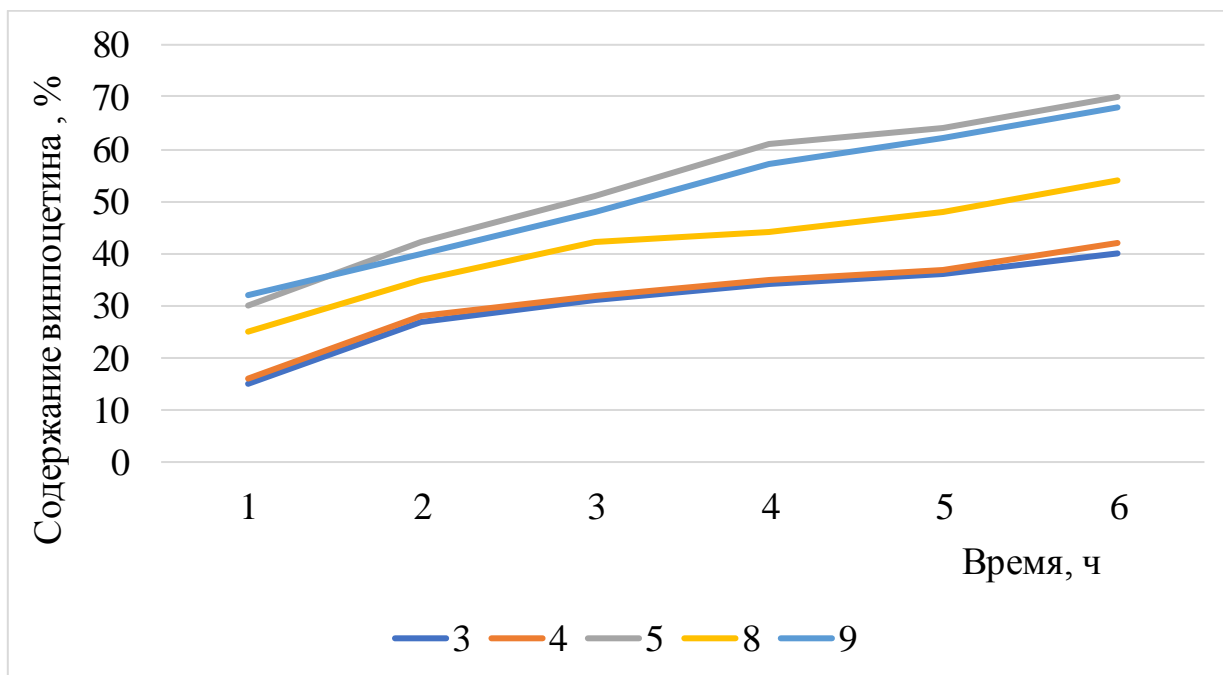


Рис. 3.4. Динамика высвобождения винпоцетина из суппозитория на модельных образцах основ:

3 – твердый жир – МГД (95 :5); 4 – витепсол W-35 – МГД (95 :5);

5 – бутирол; 8 – твердый жир; 9 – витепсол W-35

Таким образом, для дальнейших исследований по разработке состава суппозитория ноотропного действия были использованы суппозиторные основы бутирола и витепсол W-35.

3.3. Разработка технологии экстемпоральных суппозитория для лечения сосудистых заболеваний головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной

Липофильные суппозиторные основы, используемые в экстемпоральном изготовлении лекарственных препаратов, отвечают требованиям нормативной документации, обеспечивающих удобство применения и биодоступность биологически активных веществ [3, 11, 15, 20, 28].

Введение активных компонентов в суппозиторные основы является основным этапом технологии ректальных лекарственных форм [1, 15, 16, 29].

Для проведения экспериментов были изготовлены комбинированные суппозитории, содержащие 10 мг винпоцетина, 100 мг кислоты янтарной. Выбор дозировки действующего вещества Винпоцетин базировался на анализе литературных данных о терапевтической эффективности улучшения мозгового кровообращения [12, 16]. Основным механизмом действия — усиление кровоснабжения ишемизированных участков посредством расслабления гладкой мускулатуры сосудов головного мозга, оказывающего сосудорасширяющее, антиагрегационное, антигипоксическое действие [12].

В связи с тем, что количество действующих компонентов в составе суппозитория превышает 5 %, нами были проведены предварительные исследования по определению их фактора замещения для используемых основ. В результате испытаний было установлено, что для жировых основ обратный коэффициент замещения для винпоцетина составляет 0,75, кислоты янтарной – 0,65 [6].

Поскольку активные субстанции представляли собой неоднородные порошки, состоящие из крупных частиц размером более 100 мкм, их предварительно измельчали в ступке до получения однородной массы. Рассчитанное количество основы помещали в фарфоровую чашу и расплавляли на водяной бане-термостате при температуре плавления (50 ± 1) °С. Для обеспечения равномерности распределения лекарственных веществ в суппозиторных основах исследовали возможность использования при изготовлении суппозитория ПАВ – твин-80 и эмульгатора Т-2. Кроме того, целесообразность введения твина-80 обусловлена его пенетрационными свойствами, обеспечивающими проникновение лекарственных компонентов в лакуны внутренней поверхности прямой кишки [1, 15, 28].

Измельченные ранее лекарственные вещества растирали в ступке с твином-80 и/или эмульгатором Т-2 и поочередно добавляли частями к расплавленной полу остывшей основе, тщательно перемешивали. Формы для

выливания суппозитория с объемом гнезда 2,0 смазывали мыльным спиртом. Суппозиторные массы разливали в формы, которые помещали в холодильник на 30 минут, затем извлекали из нее суппозитории, упаковывали и помещали в холодильник при температуре $(4 \pm 2) ^\circ\text{C}$. В результате были изготовлены комбинированные суппозитории массой 2,0 г. Состав полученных суппозитория представлен в табл. 3.5 [16, 17, 23].

Качество суппозитория, изготовленных по разработанным прописям, оценивали в процессе хранения по следующим показателям: подлинность, количественное содержание действующих компонентов, органолептический контроль (внешний вид, однородность, цвет), средняя масса и отклонение от средней массы, температура плавления, время полной деформации.

Таблица 3.5

**Состав экспериментальных образцов суппозитория на основе
винпоцетина и кислоты янтарной**

Составы	№ 1		№2		№3		№4	
	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г
Винпоцетин	0,5	0,01	0,5	0,01	0,5	0,01	0,5	0,01
Кислота янтарная	5,0	0,10	5,0	0,1	5,0	0,10	5,0	0,1
Витепсол W 35	93,5	1,87			93,5	1,87		
Бутирол			93,5	1,87			93,5	1,87
Твин-80	1,0	0,02					1	0,02
Т-2			1	0,02	1	0,02		

С этой целью готовые суппозитории упаковывали в контурную ячейковую упаковку, хранили в условиях холодильника при температуре (4 ± 1) и подвергали контролю через 3, 6, 9, 12 мес. [9, 13, 14, 29].

Оценку качества изготовленных суппозиториев проводили в соответствии с существующей нормативной документацией. С этой целью осуществляли исследование физико-химических и структурно-механических показателей суппозиториев, содержащих винпоцетин и кислоту янтарную [5, 15, 29].

Для суппозиториев, изготовленных на обеих основах, проводили качественное и количественное определение действующих веществ, определяли отклонение от средней массы, время полной деформации, температуру плавления.

Полученные суппозитории с винпоцетином и кислотой янтарной имели цилиндрическую форму с закругленным концом и гладкой поверхностью; средняя длина составила $(3,2 \pm 0,2)$ см, максимальный диаметр 0,8 см. Цвет суппозиториев был белого цвета. Суппозитории составов №№ 3 получились более хрупкими, наблюдалась седиментация активных компонентов в основании суппозитория и вследствие этого неравномерность окраски, поэтому дальнейшие исследования суппозиториев состава №№ 3 не проводились. Суппозитории составов №№ 1, 2 и 4 на продольном срезе были однородны, не содержали видимых механических включений, воздушных стержней, были твердыми при комнатной температуре [4].

Важным фармацевтическим фактором, который оказывает влияние на характеристики лекарственных препаратов, является обоснованная разработка технологического процесса фармацевтического средства. С учетом природы и физико-химических свойств суппозиторных основ и лекарственных субстанций введение действующих веществ в состав препарата осуществляли по типу суспензии. Поскольку биофармацевтическая доступность действующих веществ из лекарственных форм суспензионного типа находятся в прямой зависимости от степени измельчения, процесс высвобождения винпоцетина и кислоты янтарной из основ гидрофобных, липофильных основ бутирол и витепсол, содержащих неизмельченную и измельченную

субстанции, был изучен методом диализа «in vitro». Полученные результаты, как среднее пяти измерений представлены на рис. 3.5.

Из анализа следует, что предварительное измельчение ведет к повышению скорости и полноты высвобождения лекарственных субстанций: за 6 час из суппозиториев на основе бутирол высвободилось 88,9%, на основе витепсол – 75,18%, в то время как при введении в те же основы неизмельченных субстанций высвободилось – 71,12 % и 60,18 % соответственно. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения технологической стадии измельчения субстанций перед введением их в основу.

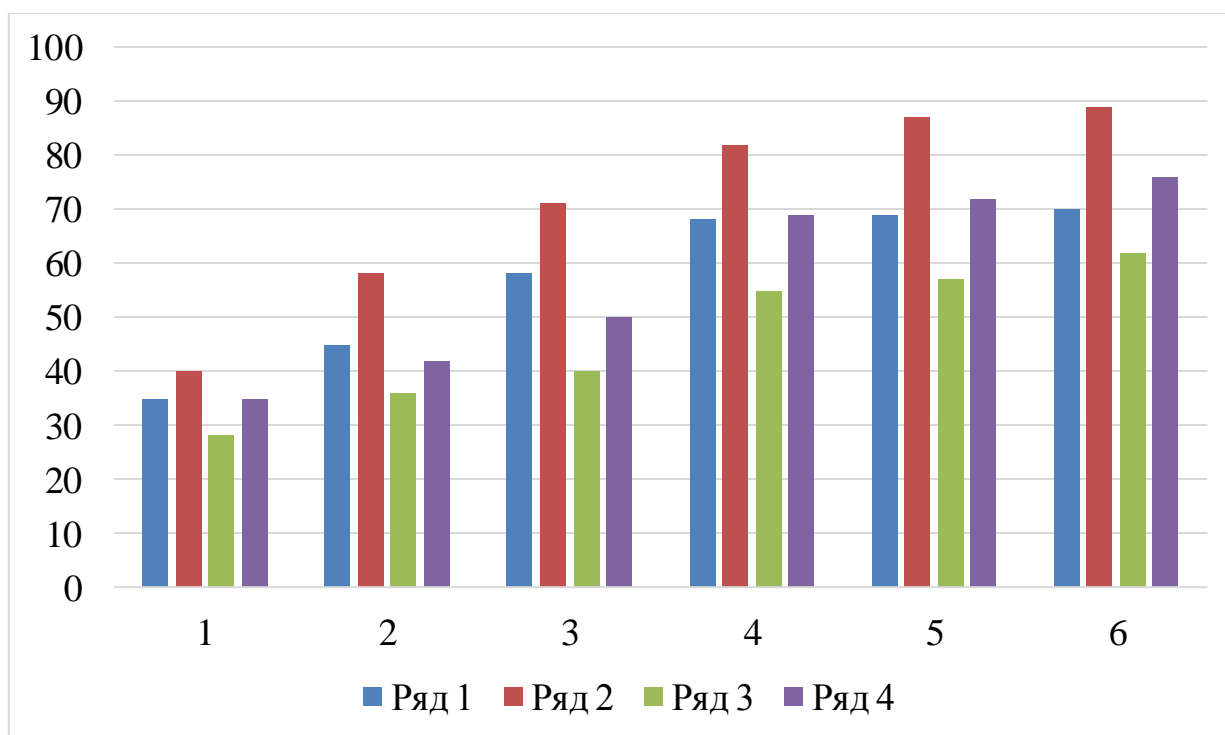


Рис. 3.5. Высвобождение винпоцетина и кислоты янтарной из суппозиториев на основах:

Ряд. 1 – бутирол АФИ без измельчения;

Ряд. 2 – бутирол с измельченным АФИ

Ряд. 3 – витепсол АФИ без измельчения

Ряд. 4 – витепсол с измельченными АФИ

Данные литературы свидетельствуют, что значительное влияние на скорость высвобождения и всасывания активной субстанции оказывают наличие ПАВ и, их природа и количество [1, 2, 13, 17, 24, 26]. С целью выбора ПАВ и их концентрации изучали высвобождение винпоцетина из суппозиторных основ бутирол и витепсол с различным содержанием ПАВ (эмульгатора Т-2 и твина – 80) методом диализа через полупроницаемую мембрану в течении 2 часов. Контролем служили суппозитории с АФИ без добавления ПАВ, приготовленные на тех же основах. Результаты исследований, как среднее пяти определений представлены в табл. 3.6.

Таблица 3.6

Влияние ПАВ на высвобождение АФИ из суппозитория

Поверхностно активные вещества	Время, час	Содержание ПАВ основа бутирол, %			Содержание ПАВ основе витепсол, %		
		0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
		Диаметр окрашенной зоны, мм					
Эмульгатор Т-2	0,5	12,2±	14,2±	14,8±	12,4±	13,8±	14,9±
		0,23	0,26	0,35	0,25	0,33	0,36
	1,0	15,2±	17,2±	18,3±	14,9±	17,8±	18,9±
		0,25	0,32	0,41	0,45	0,33	0,26
1,5	18,2±	19,2±	19,8±	17,4±	20,6±	21,5±	
	0,19	0,56	0,35	0,34	0,28	0,36	
2,0	23,2±	26,4±	27,8±	22,4±	25,6±	27,5±	
	0,19	0,56	0,35	0,34	0,34	0,42	
Твин-80	0,5	12,2±	14,2±	14,8±	12,4±	13,8±	14,9±
		0,23	0,26	0,35	0,25	0,33	0,36
	1,0	15,2±	17,2±	18,3±	14,9±	17,8±	18,9±
		0,25	0,32	0,41	0,45	0,33	0,26
	1,5	18,6±	19,7±	19,8±	17,8±	20,8±	21,9±
		0,19	0,56	0,35	0,34	0,28	0,36

	2,0	23,2 ± 0,19	26,4 ± 0,56	27,8 ± 0,35	22,4 ± 0,34	25,6 ± 0,34	27,5 ± 0,42
--	-----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Из полученных результатов следует, что все используемые в эксперименте ПАВ увеличивают выход винпоцетина и кислоты янтарной из суппозитория пропорционально их содержанию. Из основы бутирол максимальный процент высвобождения отмечен в присутствии 2 % эмульгатора Т-2 из витепсолола – твин-80 в концентрации 1-2 %. При этом увеличение содержания твин-80 от 1 до 2 % незначительно увеличивает скорость и полноту высвобождения винпоцетина и кислоты янтарной, поэтому в качестве оптимальной была выбрана концентрация 1 % (табл. 3.6).

На основании проведенных исследований осуществлен выбор суппозиторных основ и сделан вывод о целесообразности введения в их состав ПАВ – в основу бутирол 2 % эмульгатора Т-2, в основу витепсолола 1 % твин-80 от общей массы суппозитория.

Таким образом, опираясь на данные комплексного исследования предложены следующие составы суппозитория (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Состав экстенпоральных суппозитория ноотропного действия

Компоненты состава	Состав № 1	Состав № 2
Винпоцетин	0,01	0,01
Кислота янтарная	0,1	0,1
Твин-80	0,02	-
Эмульгатор Т 2		0,04
Витепсолол до массы суппозитория	2,0	-
Бутирол до массы суппозитория	-	2,0

3.4. Оценка качества экстемпоральных суппозиториев ноотропного действия

Показатели оценки качества суппозиториев, полученные с внедрением стандартных общепринятых и разработанных методик. Представленные в табл. 3.8. свидетельствуют о соответствии требованиям, которые предъявляются ГФУ к данной лекарственной форме.

Терапевтическая эффективность, качество и стабильность препарата находятся в прямой зависимости от технологии его изготовления. Поэтому при создании новых экстемпоральных лекарственных средств разработке технологии уделяют особое внимание.

Таблица 3.8

Оценка качества суппозиториев ноотропного действия

Показатели качества	Объекты исследования	
	суппозитории на бутироле	суппозитории на витепсоле
Описание	Однородные, белого цвета, без механических включений	Однородные, белого цвета, без механических включений
Размеры частиц, мкм	Не более 10 мкм	Не более 10 мкм
Средняя масса, г	1,95±0,05	1,95±0,05
Температура плавления, град.	от 35 °С до 36 °С	от 35,8 °С до 36,9 °С
Время полной деформации, мин	не более 15	не более 15

Процесс получения суппозиториев в условиях аптеки состоит из совокупности последовательно осуществляемых стадий. В первую очередь проводится санитарная подготовка производства, включающий в себя операции подготовки персонала, оборудования, рабочей зоны воздуха в

Подготовительные работы	1 стадия Ознакомление с физико-химическими свойствами лекарственных и вспомогательных веществ	Согласно требованиям ГФУ, нормативной документации и справочной литературы
	2 стадия Расчет количества лекарственных и вспомогательных веществ	Заполняется паспорт письменного контроля (обратная сторона)
Изготовление экстемпоральных суппозитория	3 стадия Подготовка рабочего места, посуды, вспомогательных материалов	Обработка рабочей поверхности стола хлорамином Б, чашек весов - спирта - эфирной смесью. Подготовка посуды (ковшик с носиком, форма с ячейками для формирования суппозитория), вспомогательных материалов, измельчения основы
	4 стадия Отваживание лекарственных и вспомогательных веществ	Использование весов, шпателей, пергаментных капсул
	5 стадия Подготовка основы суппозитория Плавление компонентов основы. Введение лекарственных веществ Винпоцетина и кислоты янтарной	Дистиллированные моно глицериды 65-66 °С Витепсол 33,5-34,5 °С Бутирол 37 °С Охлаждение до температуры 30°С Смешивание с проплавленной основой тонкое диспергирование ЛВ с частью расплавленной основы по правилу Дерягина, с рассчитанным количеством твина - 80, затем остаток расплавленной основы
	6 стадия Подготовка суппозиторных форм к дозированию Дозирование и формирование	Смазывание мыльным спиртом В суппозиторных формах.
Контроль качества	7 стадия Контроль качества суппозитория	Оценка однородности, формы и размеров суппозитория; органолептический контроль; опросный контроль; отклонение в массе
Пакование и маркировка	8 стадия Пакование маркировка и оформление к отпуску	Подготовка этикеток
	9 стадия Контроль при отпуске	Оценка качества упаковки и оформления (соответствие рецепту и паспорту письменного контроля)

Рис. 3.6 Технологическая схема изготовления экстемпоральных суппозитория ноотропного действия

процесс изготовления. Технологические стадии имеют свои технологические параметры и режимы, которые должны быть указаны в технологической инструкции. В процессе ввода компонентов в основу и при дальнейшем проведении работ по изготовлению массы суппозиторию и формированию ее необходимо строго придерживаться температуры водяной бани, которая позволит выдерживать температуру в ковшике для плавления компонентов не выше 35 °С. Сначала в ковшике плавят суппозиторную основу до однородности. В ступке измельчают порошковую смесь винпоцетина и кислоты янтарной по правилу Дерягина, диспергируют в части проплавленной основы, добавляют рассчитанное количество твина – 80 смешивают и добавляют остаток проплавленной суппозиторной основы. Смешивают до однородности и быстро разливают в подготовленные формы. Для выливания используют специальные пластмассы формы с ячейками емкостью 2 см³, количеством от 30 и больше. Перед сборкой марлевым тампоном, смоченным мыльным спиртом (суппозитории на жировой основе), смазывают ячейки формы. Постепенно наполняют формы суппозиторной массой, чтобы избежать получения неоднородных и хрупких суппозиторияев. Наполненную форму слегка встряхивают для удаления из нее пузырьков воздуха и помещают в морозильную камеру холодильника на 10-15 минут, после чего ножом соскабливают застывшую массу, которая выступает над ячейками форм. Вынимают из ячеек формы суппозитории и заворачивают в «треугольнички» из пергаментной бумаги, пакуют в коробки. Наклеивают № рецепта, выписывают паспорт письменного контроля (ППК) лицевая сторона. Коробку оформляют к отпуску. Этикетки «Наружное» и «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Беречь от детей». Проводят оценку качества: - органолептический контроль (оценка однородности, цвет); письменный и опросный контроль; химический контроль – избирательно; физический контроль (отклонения в массе, определение времени распада).

Выводы к разделу 3.

Проведено маркетинговые исследования препаратов для терапии сосудистых нарушений головного мозга на рынке Украины. Определено, что разработка состава и технологии экстемпоральных суппозиториях на основе винпоцетина и кислоты янтарной является актуальной проблемой.

Проведено исследование физико-химических и технологических свойств суппозиторных основ.

С использованием биофармацевтических исследований осуществлен выбор компонентов основы для суппозиториях ноотропного действия для терапии сосудистых заболеваний головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной.

Показана необходимость введения в их состав ПАВ (твин-80, или эмульгатор Т 2), которые способствуют улучшению качественных характеристик лекарственной формы ноотропного действия.

Разработан состав и технологию ректальных суппозиториях для лечения сосудистых заболеваний головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы и обобщены литературные данные о проблемах лечения сосудистых заболеваний головного мозга.
2. По результатам исследований определено, что эффективной лекарственной формой для лечения сосудистых заболеваний головного мозга рационально использовать лекарственные препараты в форме суппозиториев.
3. Изучен ассортимент вспомогательных веществ и их свойства, проанализированы особенности технологии экстемпоральных суппозиториев на основе винпоцетина и кислоты янтарной методом выливания.
4. С использованием биофармацевтических методов исследований осуществлен выбор компонентов основы ректальных суппозиториев для терапии сосудистых заболеваний головного мозга.
5. Показана необходимость введения в состав ПАВ способствующих улучшению качественных характеристик лекарственной формы.
6. Разработано состав и технологию экстемпоральных суппозиториев ноотропного действия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гербіна Н. А., Амим Ж. Обґрунтування складу супозиторіїв для лікування захворювань аноректальної зони. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призна чення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. Х. : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 185–186.
2. Григорьева У. А., Миняева О. А., Куприянова Н. П. Фазовое состояние смесей на основе масла какао, парафина и пчелиного воска для мягких лекарственных форм. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 6. С. 38–43.
3. Громова А. А., Зубченко Т. Н. Изучение физико-химических свойств липофильных суппозиторных основ. *Студенческая медицинская наука XXI века*: материалы XVI-й международной конференции студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ, 2-3 ноября 2016 г. Витебск, 2016. С. 587–589.
4. Державна фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Том. 3. Х. : РІРЕГ, 2014. 1140 с.
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 2. 726 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Державний реєстр лікарських засобів України: Офіційний сайт

- [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 20.10.2021). Назва з екрану.
8. Довідник “Компендіум”. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>. (дата звернення: 20.10.2021). Назва з екрану.
 9. Зубченко Т. М., Берченко М. С, Марченко М. В. Структурно-механічні дослідження екстемпоральних супозиторіїв на основі фіто екстрактів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. праць. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 105–109.
 10. Компендиум 2019 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко – К. : Морион, 2019. 2448 с.
 11. Криклива І. О. Лаврова А. Д. Фармакотехнологічні дослідження ліпофільних супозиторних основ з метою створення вагінальних супозиторіїв для лікування ерозії шийки матки. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр.наук.-практ. конф. з междунар. участю. 25 січ. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 93–95
 12. Лисица В. Комплексная нейропротекция: оптимизация лечения ишемического инсульта. *Практична ангіологія*. 2017. №2 (77) С. 22–27.
 13. Лисянская А. П., Гладишев В. В., Кечин І. Л. Разработка и биофармацевтические исследования суппозиторий с эналаприла малеатом. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. Т. 13. №3. С. 83–85.
 14. Лисянская Г. П., Гладишев В. В., Кечин І. Л. Вплив допоміжних речовин на біофармацевтичні властивості супозиторіїв з еналаприлу малеатом сяньська. *Медична хімія*. 2016. Т. 14, №4. С. 42–45.
 15. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1. С. 35–38.
 16. Писаренко Т. А., Маслій Ю. С. Обґрунтування виду лікарської форми та діючих речовин при створенні ноотропного лікарського засобу для лікування когнітивних порушень. *Науковий підхід до сфери практичної*

косметології: актуальні питання й тренди : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 163–164.

17. Полковникова Ю. А., Сливкин А. И., Селина Н. П. Биофармацевтические исследования суппозиторий с мексидолом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015. № 3 (12). С. 64–67.
18. Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с экстрактом маклюры оранжевой / В. А. Коротков и др. *Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики*. 2014. № 2 (15). С. 27–30.
19. Редькина Е. А., Гладышев В. В. Изучение реологических характеристик ректальной лекарственной формы клопидогреля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: Зб. наук. праць*. Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 329–330.
20. Роль вспомогательных веществ в обеспечении биодоступности суппозиторий парацетамола / Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева, А. В. Нестерова, Н. Д. Огнещикова. *Науч. ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация»*. 2012. Вып. 18/4, № 10 (129). С. 114–118.
21. Сліпченко Г. Д., Охрименко О. О. Підбір складу та технології супозиторіїв протизапальної дії. *Scientific achievements of modern society: Abstracts of the 4th International scientific and practical conference*. Cognum Publishing House. Liverpool, United Kingdom. 2019. С. 297–299.
22. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адаптована клінічна настанова, засована на доказах: Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html. (дата звернення: 20.10.2021). Назва з екрану.

23. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи препарату / А. О. Дроздова і ін. *Військ. медицина України*. 2014. № 4. С. 61–63.
24. Толочко К. В., Ярних Т. Г. Розробка технології супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост». *Фармац. часопис*. 2012. № 4 (24). С. 50–53.
25. Толочко К. В., Ярних Т. Г., Гладченко О. М. Обґрунтування вибору діючих речовин ректальних супозиторіїв для лікування простатиту. *Вісник фармації*. 2012. № 1 (69). С. 33–35.
26. Толочко К. В., Ярних Т. Г., Чушенко В. М. Біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв для лікування простатитів. *Укр. біофармац. журн*. 2012. № 1-2 (18-19). С. 4–6.
27. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація. Наказ МОЗ України від 3.08.2012 р. № 602.
28. Хаддад А. А., Зубченко Т. Н. Технологические исследования основ экстемпоральных суппозиторийев. *Инновации в медицине и фармации: тезисы доклад. дистанционной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых* (г. Минск, 2017) Минск, 2017. С. 699–702.
29. Чушенко В. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Юр'єва Г. Б. Удосконалення складу і розробка екстемпоральної технології песаріїв із доксицикліном хіклатом на основі масла какао. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1(53). С. 35–42
30. Abdelmageed N., Twafik W. A. A., Seddek A. L., & Morad S. A. R. F. Vinpocetine-based therapy is an attractive strategy against oxidative stress-induced hepatotoxicity in vitro by targeting Nrf2/HO-1 pathway. *EXCLI journal* 2021. Vol. 20. P. 550. PMID 34121971 PMC 8192879 doi:10.17179/excli2021-3463.
31. European Goldenrod. Herbal Medicines. 4th edition. 2013. 928 p.
32. European Pharmacopoeia, 8th Ed. 7.0, Vol.1. Council of Europe, Strasbourg, 2014. Vol.1 1380 p.

33. Hang L., & Yang, L. Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: a review of the literature. *Molecules*, 2015. Vol. 20(1), P. 335-347. PMID 25549058 PMC 6272149 doi:10.3390/molecules20010335.
34. Zhang, C., & Yan, C. Updates of Recent Vinpocetine *Research in Treating Cardiovascular Diseases. Journal of cellular immunology*. 2020. Vol. 2(5), P 211. PMID 32832931 PMC 7437952 doi:10.33696/immunology.2.045.
35. Zhang, C., & Yan, C. Updates of Recent Vinpocetine Research in Treating Cardiovascular Diseases. *Journal of cellular immunology*. 2020. Vol. 2(5). P. 211. PMID 32832931 PMC 7437952 doi:10.33696/immunology.2.045.
36. Zhang, Y. S., Li, J. D., & Yan, C. An update on vinpocetine: new discoveries and clinical implications. *European journal of pharmacology*. 2018, Vol. P. 30–34. PMID 29183836 PMC 5766389 doi:10.1016/j.ejphar.2017.11.041
37. Zhang, Y. S., Li, J. D., & Yan, C. An update on vinpocetine: new discoveries and clinical implications. *European journal of pharmacology*, 2018. Vol. 8(19). P. 30-34. PMID 29183836 PMC 5766389 doi:10.1016/j.ejphar.2017.11.041.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“_18_” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Зинеб БЕРГУИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка экстемпоральных суппозиториев ноотропного действия», руководители квалификационной работы: Тамара ЗУБЧЕНКО, к.фарм.н., доцент, Лилия ВИШНЕВСКАЯ, д.фарм.н., профессор,
утвержденные приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: модельные образцы суппозиторных основ и суппозиториев для терапии сосудистой патологии головного мозга на основе винпоцетина и кислоты янтарной.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
 - изучить и обобщить современные литературные данные о профилактике и лечении сосудистой патологии головного мозга;
 - провести анализ и изучить ассортимент ЛВ, используемых в производстве лекарственных средств для терапии сосудистой патологии головного мозга;
 - изучить влияние на технологические показатели качества вспомогательных веществ в составе суппозиторных основ;
 - разработать состав и технологию экстемпоральных суппозиториев ноотропного действия на основе винпоцетина и кислоты янтарной
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
Таблиц – 8; Рис. – 9, Схем – _____

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
Раздел I	Тамара ЗУБЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	18.06.21	18.06.21
Раздел II	Тамара ЗУБЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	22.10.21	22.10.21
Раздел III	Лилия ВИШНЕВСКАЯ, заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств	18.11.21	18.11.21

7. Дата выдачи задания: ___ «18» июня 2021 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Выбор темы квалификационной работы	Июнь 2021	выполнено
2.	Ознакомление и обобщение современных литературных данных о терапии и профилактике сосудистых патологий головного мозга	Октябрь 2021 г. – ноябрь 2021 г.	выполнено
3.	Маркетинговые исследования средств для терапии сосудистых патологий головного мозга на рынке Украины	Ноябрь 2021 г. –	выполнено
4.	Обоснование состава суппозиторийев ноотропного действия. Исследования влияния вспомогательных веществ на технологические свойства суппозиторийев	Декабрь 2021 г. – январь 2022 г.	выполнено
5.	Разработка технологии экстемпоральных суппозиторийев на основе винпоцетина и кислоты янтарной	Февраль 2022 г.	выполнено
6.	Оформление магистерской работы к защите	Март 2022 г. – апрель 2022 г.	выполнено
7.	Представление готовой работы в комиссию	Апрель 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____

Зинеб БЕРГУИ

Руководители квалификационной работы _____

Тамара ЗУБЧЕНКО

Лилия ВИШНЕВСКАЯ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету
від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі аптечної технології ліків				
1.	Бергуї Зінеб	Розробка екстемпоральних супозиторіїв ноотропної дії Development of extemporaneous nootropic suppositories	доц. Зубченко Т.М. проф. Вишневська Л.І.	доц. Сліпченко Г.Д.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор
Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

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

Зинеб БЕРГУИ

на тему: «Разработка экстемпоральных суппозиторийев ноотропного действия»

Актуальность темы. В настоящее время актуальной является проблема хронических нарушений мозгового кровообращения, согласно официальным данным, в Украине зарегистрировано более 2,5 млн пациентов с данной патологией. В развитии хронических и острых нарушений мозгового кровообращения большую роль играет эндотелиальная дисфункция, доказано, что состояние эндотелия является показателем сердечно-сосудистого, в том числе и цереброваскулярного, здоровья пациентов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Проведенные экспериментальные исследования соискателя показали, что на высвобождение лекарственных веществ из суппозиторийев существенное влияние оказывают технологические факторы и рациональное использование вспомогательных веществ. По результатам исследования разработано состав экстемпоральных суппозиторийев ноотропного действия для терапии сосудистых патологий мозгового кровообращения.

Оценка работы. Структура изложенных материалов исследований является логичной. Цитаты других авторов приведены в тексте со ссылкой на первоисточники. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам. Результаты экспериментальной работы, проведенные соискателем высшего образования, могут быть применены в практической фармации. Работа выполнена на высоком уровне и заслуживает высокой оценки.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Зинеб БЕРГУИ на тему: «Разработка экстемпоральных суппозиторийев

ноотропного действия» может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра фармации.

Научный руководитель _____ Лилия ВИШНЕВСКАЯ

« 14 » апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Зинеб БЕРГУИ

на тему: «Разработка экстемпоральных суппозиториев ноотропного действия»

Актуальность темы. В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности хронических нарушений мозгового кровообращения, существенно снижающих качество жизни больных. Этим объясняется пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, особенно вопросам лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сосудистой патологии головного мозга. Использование альтернативных путей всасывания винпоцетина, в частности, ректального, позволит повысить его биодоступность, эффективность в сравнении с традиционными пероральными лекарственными формами и обеспечит практическую кардиологию доступным отечественным фармакотерапевтическим средством.

Теоретический уровень работы. Зинеб БЕРГУИ у выполненной работе обобщила результаты экспериментальных исследований и литературные данные о влиянии вспомогательных веществ на высвобождение действующих веществ из суппозиторных основ. Работа выполнена с использованием необходимого комплекса фармако-технологических исследований, иллюстрирована рисунками и таблицами.

Предложения автора по теме исследования. Автором предложено использовать для получения экстемпоральных суппозиториев на основе винпоцетина и кислоты янтарной вспомогательные вещества Твин-80 и эмульгатор Т-2. В результате исследований обосновано оптимальную

технологии в зависимости от выбранной основы суппозитория, что позволило получить суппозитории, соответствующие требованиям ГФ Украины.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Квалификационная работа выполнена с использованием современных методов. Выводы базируются на достаточном количестве статистически обработанных экспериментальных данных и отвечают цели и поставленным задачам. Разработан состав и технология экстенпоральных суппозитория ноотропного действия для сосудистых патологий головного мозга.

Недостатки работы. По объему и содержанию квалификационная работа соответствует требованиям. В работе встречаются опечатки, ошибки, неудачные выражения.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Зинеб БЕРГУИ выполнена на необходимом уровне и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

доц. Галина СЛИПЧЕНКО

« 21 » апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богущька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувачка вищої освіти групи Фс17(5,0д)-04 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація Зінеб БЕРГУІ – з доповіддю на тему: «Розробка екстемпоральних супозиторіїв ноотропної дії» (наукові керівники, доц. Зубченко Т. М., проф. Вишневська Л. І.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

_____ (підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

_____ (підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Зінеб БЕРГУІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка екстемпоральних супозиторіїв ноотропної дії»
Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Зінеб БЕРГУІ за результатами проведених технологічних досліджень теоретично обґрунтувала склад і технологію лікарського засобу ноотропної дії на основі вінпоцетину і кислоти бурштинової. Кваліфікаційна робота за обсягом і змістом повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

« 14 » квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Зінеб БЕРГУІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

Лілія ВИШНЕВСЬКА

« 27 » квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии
« 9 » июня 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ /Олег ШПИЧАК/