

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С КСЕРОФОРМОМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм17 (4,10д)и - 02
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Адил БУЖХАД
Руководитель: ассистент кафедры технологии лекарств
к.фарм.н., Светлана ОЛЕЙНИК
Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
доцент Инна КОВАЛЕВСКАЯ

АННОТАЦИЯ

В магистерской работе доказана актуальность создания ректальных суппозиторий с ксероформом для использования в комплексной терапии анальных трещин. На основании изучения органолептических, физико-химических и структурно-механических показателей суппозиторных основ обоснован рациональный состав и технология ректальных суппозиторий с ксероформом. Органолептические, физико-химические и структурно-механические показатели модельных образцов определены по соответствующим методикам ГФУ. Работа изложена на 54 страницах, включает 7 таблиц, 2 рисунка, 62 источника литературы.

Ключевые слова: суппозиторная основа, ксероформ, состав, технология, анальные трещины.

ANNOTATION

The master's thesis proves the relevance of creating rectal suppositories with xeroform for use in the treatment of anal fissures. Based on the study of organoleptic, physicochemical and structural-mechanical parameters of suppository bases, the rational composition of rectal suppositories with xeroform is substantiated. Organoleptic, physicochemical and structural-mechanical parameters of model samples were determined according to the relevant methods of SPhU. The work is presented on 54 pages, includes 7 tables, 1 figure, 62 references.

Key words: suppository base, xeroform, composition, technology, anal fissures.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН.....	8
1.1. Анальные трещины и особенности их лечения	8
1.2. Анализ группы препаратов для лечения анальных трещин и геморроя на фармацевтическом рынке Украины.....	12
1.3. Ксероформ как активный фармацевтический ингредиент лекарственных средств.....	17
1.4. Суппозитории: классификация, технология, применение.....	25
ВЫВОДЫ.....	33
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
ГЛАВА II.	
ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Объекты исследования.....	34
2.1.1. Характеристика действующих веществ.....	34
2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ.....	35
2.2. Методы исследования.....	37
ВЫВОДЫ.....	40
ГЛАВА III. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С КСЕРОФОРМОМ.....	41
3.1. Выбор основы для суппозиториев.....	41
3.2. Технология получения суппозиториев с ксероформом.....	48
3.3. Физико-химические и микробиологические исследования суппозиториев с ксероформом.....	50

ВЫВОДЫ	53
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	55

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Около 2 % жителей планеты страдают от анальных трещин. Около 60% случаев острой патологии излечивается консервативными методами. Частота возникновения анальных трещин, судя по обращениям пациентов, колеблется от 11 до 15 % среди заболеваний толстой кишки и составляет 20-23 случая на 1000 человек взрослого населения.

В структуре проктологических заболеваний по обращениям они занимают третье место (8,3-9,4%) после таких заболеваний как колиты и геморрой, а в структуре госпитальной проктологической заболеваемости стоит на 6 месте и составляет от 5 до 7 %. Может сочетаться с геморроем (при внутреннем выпадении геморроидальных узлов), что обязательно должно быть учтено в процессе лечения. Чаще болеют женщины молодого и среднего возраста.

В последнее время были предприняты значительные усилия в направлении изучения патогенеза данного заболевания: изучены особенности аноректальной зоны и установлено, что нижняя прямокишечная артерия не образует развитую сеть анастомозов по заднему полукругу. Следовательно, наличие спазма еще больше усугубляет перфузию анодермы. Поэтому можно утверждать, что патогенез развития анальной трещины такой же как и трофической язвы, таким образом ликвидация спазма сфинктера является патогенетически обоснованным лечением.

Основными проявлениями данного заболевания являются боли в области заднего прохода во время и после дефекации, выделение крови.

Наиболее частой причиной возникновения острых трещин является травма слизистой анального канала, возникающая при прохождении твердых каловых масс (запоры). Это приводит к травматическому повреждению его стенки.

В 80 % случаев поражения фиксируют именно в области задней стенки анального канала, остальные 20 % приходятся на другое место расположения

анальной трещины (передняя или боковая стенки).

Осложнения анальной трещины чаще всего возникают в результате длительной и неэффективной консервативной терапии. К ним относятся образование свища прямой кишки в результате попадания инфекции из-за дефекта слизистой оболочки анального канала, рубцовое сужение заднего прохода.

Следовательно, создание эффективных лекарственных средств для лечения анальных трещин является актуальной задачей современной фармации.

Цели и задачи исследований

Теоретически и экспериментально обосновать состав и технологию экстемпоральных суппозиториях с ксероформом.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

- проанализировать литературные данные о перспективности применения ксероформа в терапии анальных трещин;
- провести анализ фармацевтического рынка Украины на наличие лекарственных средств для местной терапии данной патологии;
- изучить физико-химические показатели образцов суппозиториях;
- теоретически и экспериментально обосновать состав суппозиториях с ксероформом;
- провести физико-химические, структурно-механические исследования суппозиториях
- разработать технологию суппозиториях в условиях аптеки.

Научная новизна

Впервые выбрана оптимальная основа для суппозиториях с ксероформом для применения в местной терапии анальных трещин, доказана необходимость введения вспомогательных веществ в состав суппозиториях.

Предмет исследования

Теоретические и экспериментальные исследования выбора активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ при создании экстемпоральных суппозиториях с ксероформом для местного лечения анальных трещин.

Методы исследования

В работе использованы органолептические, физико-химические, структурно-механические и статистические методы исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость магистерской работы состоит в том, что экспериментальным путем был обоснован выбор суппозиторной основы и предложен состав разработанного лекарственного средства на основе ксероформа, которое можно изготавливать в аптечных условиях.

Структура и размер квалификационной работы.

Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2 и 3), общих выводов, списка литературы. Работа изложена на 54 страницах, включает 7 таблиц, 2 рисунка, 62 источника литературы.

РОЗДІЛ І

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН

1.1. Анальные трещины и особенности их лечения

Анальные трещины – распространенная проктологическая патология, сопровождающаяся повреждением слизистой прямой кишки.

Анальная трещина представляет собой дефект стенки заднепроходного канала линейной или треугольной формы длиной 1-2 см, который располагается вблизи переходной складки, несколько выше линии Хилтона, доходя до гребешковой линии или распространяясь выше нее.

Свежая (острая) трещина имеет щелевидную форму с гладкими, ровными краями, дном ее является мышечная ткань сфинктера заднего прохода. Со временем дно и края трещины покрываются грануляциями с фибринозным налетом. При длительном течении заболевания: происходит разрастание соединительной ткани по краям трещины, она уплотняется, ткани подвергаются трофическим изменениям. В области внутреннего, а иногда и наружного ее края развиваются участки избыточной ткани - анальные бугорки. Вовлечение в процесс нервных окончаний на дне хронической анальной трещины обуславливает возникновение незаживающей язвы [12].

Более чем у 85 % больных анальная трещина локализуется на задней стенке, у 8—9%, в основном у женщин, - на передней стенке заднепроходного канала и исключительно редко (0,5%) встречаются трещины на его боковых стенках.

Иногда (3-4%) отмечается сочетание двух трещин, располагающихся на передней и задней стенках заднепроходного канала. Наиболее часто встречающаяся локализация трещины в области задней стенки заднего прохода объясняется особенностями строения и функции его сфинктера. На задних

стенках имеются худшие условия кровоснабжения, и существует большая опасность травматизации слизистой оболочки при акте дефекации.

Клиническая картина анальной трещины довольно характерна. Раздражение нервных окончаний слизистой оболочки при длительном существовании трещин вызывает резкие болевые ощущения и нередко спазм сфинктера заднего прохода. Тонический спазм этих мышц, наступающий после дефекации, может длиться по много часов, вплоть до следующей дефекации. В этих случаях создается порочный круг - анальная трещина вызывает резкие болевые ощущения, приводящие к спазму (главным образом внутреннего сфинктера), который в свою очередь препятствует заживлению трещины, обуславливая ишемию тканей.

Для клинической картины анальной трещины характерна триада симптомов:

- боль во время или после дефекации;
- спазм сфинктера;
- скудное кровотечение во время дефекации.

Более обильные кровотечения свидетельствуют о наличии других заболеваний — геморроя, опухоли и т. д. Боли могут иррадиировать в крестец и промежность. Они могут вызывать дизурические явления, кишечную колику, дисменорею, провоцировать приступы стенокардии. Боль во время дефекации более характерна для острых трещин, а после нее - для хронических. Необходимо отметить, что интенсивные боли заставляют больных стремиться к более редкой дефекации. В результате этого возникает задержка стула, что способствует развитию запоров. В редких случаях при длительно существующей анальной трещине боли могут отсутствовать. Спазм сфинктера наблюдается почти у 60% больных.



Рис. 1.1. Анальная трещина.

Различают острую и хроническую стадии заболевания.

При острой анальной трещине боль, как правило, сильная, постоянная, но сравнительно кратковременная - только во время дефекации и в течение 15-20 минут после нее. Спазм сфинктера при острой

анальной трещине обычно резко выражен, а кровотечение, как правило, минимально (рис. 1.1).

При острой трещине обычно выявляют только болезненный участок на стенке заднепроходного канала. Пациенты жалуются на:

- острые боли в анальном канале;
- выделение крови, которые усиливаются после дефекации (кровь на каловых массах и на бумаге);
- сжатый анальный канал.

Причины:

- запоры;
- поносы
- поднятие тяжести
- отравления
- переедание
- механическая травма (резкое расширение анального канала).

Лечение

Включает комплекс консервативных мероприятий, которые назначает врач проктолог. Лечение основано на устранении причин заболевания и улучшении репаративно-восстановительных процессов.

Консервативное:

- диета с большим количеством клетчатки (борьба с запорами и поносами)
- ванночки
- местное лечение (свечи, мази)
- массаж анального канала (дает возможность в большинстве случаев вылечить пациента)

Острая анальная трещина при отсутствии лечения с момента первого эпизода болевого синдрома более трех месяцев, как правило, переходит в хроническую форму.

При хронической анальной трещине, слизистая по краям утолщается, формируются наружные (кожные) и внутренние (фиброзный полип анального канала) сторожевые бугорки и медикаментозного лечения уже недостаточно.

При хронической трещине боль носит более длительный характер, усиливается не только после стула, но и при длительном вынужденном положении. У пациентов появляется такой симптом, как стулострадание. Они все чаще начинают прибегать к различным слабительным, клизмам, становятся раздражительными. Пациенты жалуются на:

- боли в анальном канале;
- выделение крови при дефекации, зуд;
- полипоподобное разрастание в анальном канале;
- в запущенных случаях рубцовое сужение анального канала.

Причина: не долеченная острая анальная трещина, хронические запоры, постоянная механическая травма, хроническое воспаление слизистой прямой кишки.

Лечение

Лечение зависит от выраженности спазма сфинктера, локализации анальной трещины. Основной целью хирургического лечения является ликвидация рубцовых изменений. [31, 37-39].

Консервативное:

- диета с большим количеством клетчатки;
- активный двигательный режим;
- ванночки;
- местное лечение (свечи, мази) – при выраженном разрастании рубцовой ткани и глубоком дефекте лечение малоэффективное.

Оперативное:

- иссечение рубцовой ткани, анопластика (пластическое закрытие дефекта слизистой)

Следует отметить, что если не лечить, то может быть входными воротами инфекции и источником парапроктита, иногда малигнизируется (превращается в рак). [56-62].

1.2. Анализ группы препаратов для лечения анальных трещин и геморроя на фармацевтическом рынке Украины

Нами был проведен анализ зарегистрированных лекарственных препаратов для лечения анальных трещин с целью обоснования целесообразности создания новых лекарственных средств аптечного приготовления.

При исследовании обрабатывали информацию по данным электронного справочника «Компендиум – лекарственные препараты» по состоянию на 01.08.2021 г. [13].

Определено, что имеющиеся лекарственные средства в соответствии с АТС классификацией относятся к группе C05A «Средства для лечения геморроя и анальных трещин для местного применения» (табл. 1.1).

Как видно из данных таблицы в настоящее время, препараты

исследуемого сегмента выпускаются преимущественно в виде мягких лекарственных форм (мази, кремы), составляющих 28,5 % и твердых лекарственных форм – 71,5 %.

Таблица 1.1

Лекарственные средства для лечения анальных трещин для местного применения

№ п/п	Название ЛС/ ЛФ	Производитель	Состав
1	Проктозан нео / мазь ректальная, суппозитории ректальные	Stada	Гепарин, преднизолон, полидоканол; <i>Вспомогательные вещества:</i> триглицериды среднего звена, кремния диоксид коллоидный безводный, твердый жир, глицеролтристеарат.
2	Релиф ультра / суппозитории ректальные	Байер	Гидрокортизона ацетат, цинка сульфата моногидрат, <i>вспомогательные вещества:</i> метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кальция гидрофосфат безводный, масло какао, магния стеарат.
3	Анэстезол / суппозитории ректальные	«Лекхим-Харьков»	Бензокаин, висмуту субгалат, цинка оксид, ментол; <i>вспомогательные вещества:</i> полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400.
4	Анузол / суппозитории ректальные	Монфарм	Экстракт беладонны густой, ксероформ, цинка сульфат; <i>вспомогательные вещества:</i> глицерол, жировая основа.

5	Ауробин / мазь	Gedeon Richter	Преднизолон капронат, лидокаин, пантенол; <i>вспомогательные вещества</i> : полисорбат 60, метилпарабен, спирт цетиловый, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоля стеарат, масло минеральное, диметикон, триглицериды среднего звена, кислота стеариновая, вода очищенная, триклозан.
6	Беладонны экстракт / суппозитории ректальные	Монфарм	Экстракт беладонны густой; <i>вспомогательные вещества</i> : фенол, жир твердый.
7	Беладонны экстракт / суппозитории ректальные	«Лекхим-Харьков»	Экстракт беладонны густой; <i>вспомогательные вещества</i> : фенол, жир твердый.
8	Бетиол / суппозитории ректальные	«Лекхим-Харьков»	Экстракт беладонны густой, ихтаммол <i>вспомогательные вещества</i> : твердый жир.
9	Гемопрокт / суппозитории ректальные	Фармекс групп	Бензокаин, висмута субгалат, цинка оксид, ментол; <i>вспомогательные вещества</i> : полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400.
10	Гемороль / суппозитории ректальные	Гербаполь	Бензокаин, экстракт соцветий ромашки лекарственной густой, экстракт жарновца (саротамнуса) густой, экстракт горькокаштана густой, экстракт корневища лапчатки прямостоячей густой, экстракт травы тысячелистника обыкновенного густой, экстракт корней красавки лекарственной густой, <i>вспомогательные вещества</i> : глицерол, твердый жир.

11	Ихтиол / суппозитории ректальные	Монфарм	Аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла.
12	Новокаин / суппозитории ректальные	Монфарм	Прокаина гидрохлорида (новокаин) <i>вспомогательные вещества:</i> жир твердый.
13	Постеризан / суппозитории ректальные	ФФ ГмбХ. Д-р Каде	Липополисахариды кишечной палочки разных штаммов; <i>вспомогательные вещества:</i> твердый жир, масло касторовое полиэтокселированное, гидрогенизированное.
14	Постеризан форте / суппозитории ректальные	ФФ ГмбХ. Д-р Каде	Липополисахариды кишечной палочки разных штаммов, гидрокортизон; <i>вспомогательные вещества:</i> твердый жир, ацетилцистеин, масло касторовое полиэтокселированное, гидрогенизированное, альфа-токоферол, динатрия едетат (Трилон Б).
15	Проктан / мазь	Фарма Лайф	Сульфаниламид, камфорарацемическая; <i>вспомогательные вещества:</i> бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, парафин белый мягкий, жир свиной топленый.
16	Проктогливенол / мазь ректальная, суппозитории ректальные	Recordati Ireland Ltd	Трибенозид, лидокаин.
17	Проктозол / суппозитории ректальные	Лекхим- Харків	Буфексамак, висмута субгалат, лидокаина гидрохлорид; <i>вспомогательные вещества:</i> титана диоксид, жир твердый

18	Проктоседил \ мазь ректальная, капсулы ректальные	Санофи- Авентис Украина	Гидрокортизона ацетат, фрамицетина сульфат, эскулозид, этиламинобензоат, бутиламинобензоат.
19	Релиф / суппозитории ректальные, мазь ректальная	Байер	Фенилэфрина гидрохлорид; <i>вспомогательные вещества:</i> масло какао, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, крахмал кукурузный.
20	Релиф аванс / суппозитории ректальные, мазь ректальная	Байер	Бензокаин, <i>вспомогательные вещества:</i> масло какао, крахмал кукурузный, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат.
21	Релиф про / суппозитории ректальные, крем ректальный	Байер	Флуокортолона пивалат, лидокаина гидрохлорид (безводный), <i>вспомогательные вещества:</i> твердый жир.
22	Просто мазь / мазь	Здоровье	Преднизолона ацетат, лидокаина гидрохлорид, декспантенол.
23	Ультрапрокт /суппозитории ректальные	Интендис	Флуокортолона пивалат, флуокортолона капроата цинхокаина гидрохлорида; <i>вспомогательные вещества:</i> твердый жир.

Твердые лекарственные формы представлены преимущественно суппозиториями, что составляет 68 %. Остальные 3,5 % - это препараты в виде ректальных капсул.

Львиная доля исследуемой группы препаратов представлена зарубежными производителями и составляет 71,5 %, а количество отечественных препаратов составляет 28,5 %.

Анализ активных фармацевтических ингредиентов показал, что большинство препаратов представлены на основе субстанций синтетического

происхождения – 78,5 %. Препараты на основе липополисахаридов кишечных палочек разных штаммов составляют 3,7 %. Препараты на основе экстрактов лекарственного растительного сырья составляют 17,8 %, из которых 13,6 % - это комбинированные средства на основы сырья синтетического и природного происхождения, а 4,2 % - это моно препараты на основе экстракта красавки.

Таким образом, в результате анализа установлено недостаточное количество отечественных препаратов в частности растительного происхождения для лечения анальных трещин, что свидетельствует об актуальности и перспективности разработки нового лекарственного средства на основе ксероформа.

1.3. Ксероформ как активный фармацевтический ингредиент лекарственных средств

Ксероформ в течение нескольких десятилетий применяется в комбустиологии и пластической хирургии. Препарат представляет собой висмуту трибромфенолята (также известного под названием ксероформ) с антисептическими, вяжущими и подсушивающими свойствами.

Практическое его применение в составе лекарственных средств наружного действия началось еще в первой половине XX ст. - методика получения была запатентована в 1929 г. (Андосов В.В., 1999) [18].

Механизм действия и способ применения

Ксероформ – это 2,4,6-трибромфенолят висмута основной. Это вещество традиционно активно применяется в гнойной хирургии - ксероформ является одним из компонентов линимента бальзамического (по А.В. Вишневскому), а также входит в состав современных перевязочных материалов. Однако ксероформ в форме чистого порошка также используется в медицинской практике.

Висмут, входящий в состав ксероформа, считается редким элементом, а упоминания о его применении в медицине относятся ко второй половине XVIII

ст. Хорошо известно, что висмут может взаимодействовать с нуклеозидами/нуклеотидами, аминокислотами/пептидами, а также с белками ферментами плазмы крови (сывороточный трансферрин, металлотioneин, уреазы, белок и др.).

Вязущее действие висмута трибромфенолята заключается в взаимодействии с белками тканевого экссудата, а также с белковыми структурами микроорганизмов. В результате данного взаимодействия образуются альбуминаты – устойчивые пленочные структуры из коагулированного белка, предохраняющие раневую поверхность от повреждения и подавляющие жизнедеятельность патогенных микроорганизмов. Этот механизм обеспечивает подсушивающий эффект, поскольку по мере образования альбуминатной пленки сужаются близлежащие к раневой поверхности капилляры и снижается их проницаемость.

Кроме того, ионы висмута в различных органических соединениях, как и другие металлы, характеризуется антибактериальной активностью по отношению к *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus*, *S. viridians*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *B. subtilis*, *B. Cereus*.

Кроме того, местные препараты с висмутом могут применяться при комплексном лечении лейшманиоза. Также до эры антибиотикотерапии препараты висмута считались лучшим средством для терапии сифилиса благодаря своим антиспирохетозным свойствам [8, 18].

Помимо активности висмута, препарат обладает еще антисептическими свойствами трибромфенола, которые также известны с момента наступления эры антисептиков в хирургии. Трибромфенол является более сильным антисептическим препаратом, чем предыдущие феноляты.

Хотя препараты висмута при приеме внутрь почти не всасываются, ксероформ предназначен исключительно для наружного применения.

Ксероформ отличается удобным способом нанесения – раневую поверхность можно просто присыпать плотным слоем порошка, после чего закрыть повязкой. Такой метод нанесения является минимально болезненным. Кроме того, препарат можно применять в составе маевой повязки – его смешивают с медицинским вазелином до достижения 3 % концентрации висмута трибромфенолята.

Важно помнить, что, как и другие подсушивающие препараты, ксероформ лучше применять для открытого способа обработки ран. Связано это с тем, что из-за подсушивающего действия висмута трибромфенолята повышается вязкость раневого экссудата. В результате он выступает в роли своеобразного клея, фиксирующего марлевую повязку непосредственно к раневой поверхности, что делает дальнейшие перевязки болезненными.

Применение ксероформа в медицинской практике

Препарат применяется для ведения под повязкой как ран с места забора эпидермального лоскута, так и в местах трансплантации или для обработки ожоговых ран. При этом отмечается, что в донорской локализации ксероформ демонстрирует максимальную эффективность, поскольку рана минимально контаминирована патогенными микроорганизмами, а препарат ускоряет процессы ее заживления.

Кроме того, ксероформ снижает общую продолжительность периода ведения ожоговых ран. Эффективность заживления ожоговых ран подтверждается тем, что толщина эпидермального и дермального слоев на них вдвое больше, чем на интактных участках кожи. Кроме того, применение ксероформа обеспечивает еще и лучший косметический эффект – шрамы становятся менее выраженными.

Кроме собственно заживляющего эффекта, ксероформ позволяет бороться с таким осложнением ожогов, как колонизация ожоговых ран *Pseudomonas*

aeruginosa. После проведения расширенной перевязки с некрэктомией в условиях общей анестезии в дальнейшем рекомендуется ведение раны открытым способом с регулярным присыпанием ее ксероформом.

Благодаря своим вяжущим, подсушивающим и антисептическим свойствам ксероформ создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности возбудителя, уменьшает выраженность токсемии и локальных проявлений инфекционного процесса (Рыбдылов Д.Д., 2009). А поскольку колонизация ожоговых ран синегнойной палочкой является одной из главных проблем комбустиологии – ее частота достигает 35%, то устранение возбудителя способствует скорейшей подготовке к аутодермопластике.

Также ксероформ в форме порошка используется для обработки трофических язв нижних конечностей при посттромботическом синдроме, хотя при этом отмечается высокая частота случаев контактного дерматита. Трофические язвы нижних конечностей возникают вследствие комплекса патологических процессов, которые развиваются в связи с застоем венозной крови. Задержка больших объемов крови в сосудах нижних конечностей приводит к деформации сосудистой стенки и нарушению ее проницаемости.

Кроме того, ксероформ также рекомендуется применять в комплексе мер по профилактике и лечению пролежней [18]

Пролежни – это аналог трофических язв, имеющих некоторые патогенетические отличия. Прежде всего, пролежни образуются у малоподвижных людей в местах наибольшего давления на мягкие ткани. Нарушение капиллярного кровотока в артериолах и прекапиллярах обуславливает дегенеративно-некротические изменения. Однако пролежни могут возникать не только у парализованных пациентов. Даже длительное (более 2 часов) пребывание в наркозе на операционном столе может привести к образованию пролежня, если у пациента отмечается избыточная масса тела.

Формалиновые производные висмута сегодня актуальны в отоларингологии. Описан опыт применения ксероформа в ЛОР-практике для обработки ран после вмешательства на наружном слуховом проходе или трепанации сосцевидного отростка.

Тампоны с ксероформом с успехом применяются для остановки носового кровотечения. Поскольку висмут трибромфенолят при взаимодействии с белками вызывает их коагуляцию, то при контакте с кровью он способствует ее быстрому сворачиванию с образованием плотного тромба.

Порошковый ксероформ считается оптимальным средством для обработки ран промежности после реконструктивных колопроктологических операций благодаря своим подсушивающим и вяжущим свойствам: способствует образованию нежных не деформирующих рубцов и препятствует преждевременному расхождению швов.

Вяжущие и ранозаживляющие свойства висмута трибромфенолята позволяют применять его также в общеврачебной и дерматологической практике для обработки таких раневых поверхностей, как:

- дерматиты различной этиологии, сопровождающиеся экссудацией (в том числе пеленочный дерматит, мокнущая экзема);
- эрозивное или язвенное поражение кожи;
- препарат может быть рекомендован для самостоятельной обработки солнечных ожогов, если их глубина предполагает образование волдырей (особенно если эти волдыри раскрываются самостоятельно или человек раскрывает их в домашних условиях);
- фурункулы или абсцессы кожи;
- опрелости, образующиеся в складках кожи при избыточной массе тела в жаркую погоду;
- множественные царапины (например от кошачьих когтей),

распространенные ссадины (после промывки их 3% раствором перекиси водорода и удаления всех посторонних тел);

- при обморожении: причем препарат подходит не только для лечения распространенных обморожений, но и для обработки локальных язв, которые образуются после криодеструкции (например папиллом);
- низкая токсичность препарата позволяет применять его для обработки пупочной ранки у новорожденных [8, 13, 18].

Перспективным направлением является применение солей висмута в качестве приложения к антибиотикотерапии. Такая комбинация эффективна в случае, если возбудитель демонстрирует такие пути приобретенной антибиотикорезистентности, как металло- β -лактамазы. Соли висмута не только ингибируют β -лактамазы, но и значительно тормозят дальнейшую эволюцию (Wang R., 2018). Это свойство позволяет рассматривать ксероформ как средство борьбы с мультирезистентной микрофлорой, которая колонизирует кожные покровы и раневые поверхности у тяжелых и лежачих больных.

Ксероформ применяется в качестве вяжущего, подсушивающего, антисептического средства при различных кожных воспалительных заболеваниях наружно, путем нанесения на пораженные участки кожи.

Действующее вещество: Трибромфенолята висмута и Висмута оксида комплекс (Tribromphenolate bismuth & Bismuth oxide complex)

Аналоги: структурных аналогов неизвестно.

Состав и форма выпуска, упаковка: мазь 10%, глазная мазь 3%, порошок, марлевые повязки пропитаны 3% составом [8].

Действующим веществом лекарственного средства является висмута трибромфенола (ксероформ) - аморфный порошок желтого цвета со слабым специфическим запахом. Данное лекарственное средство практически нерастворимо в воде, спирте, эфире и хлороформе.

Фармакологическая группа: антисептики и дезинфицирующие средства.

Антисептическое (обеззараживающее) действие препарата заключается в его способности связываться с белками клеточных мембран различных патологических микроорганизмов, приводя тем самым к гибели микробных клеток.

Так, порошок ксероформ входит в состав известной мази Вишневского и свечей Анузол, используемых для лечения геморроя.

Показания:

Порошок, мазь 10 %, маревые повязки с 3% составом – гнойные раны, ожоги, язвы, экземы, опрелости, инфицированные, мокнущие и послеоперационные раны, для отпугивания насекомых, новорожденным детям для ускорения заживления пупочной раны и при лечении пеленочного дерматита.

Мазь, содержащая 3% ксероформа

Офтальмология: при поражениях и острых заболеваниях. Марлевые повязки с 3% составом - особенно полезны в качестве перевязочного материала, так как легко снимаются с ран, и обладают антисептическими и антибактериальными свойствами, которые помогают защитить рану от инфицирования.

Ксероформ является популярным из-за легкости использования и является эффективным в лечении многих разных типов открытых ран. Накладывается на открытые раны такие как: поражения, ожоги, пупочная рана у новорожденных, раны после операции по поводу рака молочной железы, хирургические разрезы кожных трансплантатов и т.д.

По международной классификации (МКБ 10) ксероформ применяется в терапии следующих заболеваний:

H05 Болезни глазницы

L20-L30 Дерматит и экзема

L22. Пеленочный дерматит

L30.4 Эритематозная опрелость

L55 Солнечный ожог

L98.4 Хроническая язва кожи, не классифицированная в других рубриках

T09.1 Открытая рана туловища на неуточненном уровне

T11.1 Открытая травма верхней конечности на неуточненном уровне

T13.1 Открытая рана нижней конечности на неуточненном уровне

T14.1 Открытая рана неуточненной области тела

T20-T32 Термические и химические ожоги

Способ применения и дозировка

Препарат предназначен для наружного применения. Присыпка или порошок: перед тем как нанести ксероформ, пораженную поверхность тщательно очищают.

Препарат в виде мази (90 % вазелин и 10 % ксероформ): следует наносить на чистую рану, допускается наложение сверху повязки.

Ксероморфная 3% глазная: после промывания глаза закладывают на внутреннюю поверхность нижнего века.

Марлевые повязки с ксероформом: медицинские марлевые повязки могут вводиться с разными веществами для лечения ран. Обычная сухая марля может легко травмировать раны, в результате чего причиняет боли для пациента, когда повязки нужно менять. Марля пропитанная мазью обычно используется для поддержания здорового и гидратированного состояния ткани вокруг раны, чтобы рана могла зажить быстро и эффективно.

Побочные действия:

Инструкция к ксероформам не содержит какой-либо информации о побочных эффектах данного препарата. Однако при повышенной чувствительности пациента к компонентам препарата у больного могут

наблюдаться следующие аллергические реакции: покраснение кожи в месте нанесения средства, ощущение жжения, зуд. При появлении подобных или любых других побочных действий препарата, от использования ксероформа следует отказаться.

Ксероформ не назначается пациентам, у которых наблюдается повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.

Условия хранения: сухое и защищенное от света место, при температуре 0-20°C.

Список экстенпоральных прописей с содержанием ксероформа [32]:

Rp.: Xeroformili 10, 0

D.S. Присыпка.

Rp.: Xeroformii 1, 0

Zinci oxydi 5, 0

Lanolini

Vaseliniaa 10, 0

M.f. ung.

Rp.: Ung. Xeroformii 3 % 10, 0

D.S. Глазная мазь.

Rp.: Picis liquidae

Xeroformii aa 3, 0

Ol. Ricini ad 100, 0

M.D.S. Линимент бальзамический (по А.В. Вишневскому).

Rp.: Ung. Xeroformii 10 % 50, 0

D.S. Мазь (при заболеваниях кожи).

Rp.: Ol. Ricini 20, 0

Xeroformi 1, 2

Vinylini 1, 0

M.f. linim.

D.S. Для мазевых повязок.

1.4 Суппозитории: классификация, технология, применение

На сегодняшний день существует значительное количество лекарственных

форм, применяемых в таких важных областях медицины, как гинекология, проктология, урология, педиатрия [9, 21, 22].

Суппозитории являются традиционной лекарственной формой, которая чаще всего применяются для местного или резорбтивного действия активных фармацевтических ингредиентов. Именно для данной лекарственной формы характерны такие преимущества как:

- отсутствие побочного действия на желудочно-кишечный тракт;
- быстрое наступление терапевтического эффекта, пролонгированное длительное высвобождение лекарственного средства;
- обеспечение максимального взаимодействия между слизистой и АФИ, без выявления раздражающего действия;
- практическое отсутствие аллергических реакций;
- точность дозировки;
- отсутствие специфического вкуса и запаха, характерных для некоторых субстанций;
- возможность применения больными при тошноте и рвоте;
- возможность применения при неотложных состояниях, поскольку большая часть АФИ быстро всасывается в толстом кишечнике и непосредственно попадает в системный кровоток через средние и нижние геморроидальные вены, а также лимфатические пути [11, 14, 30].

Также следует отметить, что лекарственные средства в форме суппозиторий широко используют в педиатрической и гериатрической практике, когда затруднено пероральное и парентеральное введение лекарственных препаратов [32].

Среди отрицательных характеристик суппозиторий можно выделить их термолабильность, ведь большинство суппозиторий требуют специальных условий хранения и транспортировки, возможность преждевременного

выведения препарата с места введения (подтекание, дефекация), неприятные гигиенические аспекты их применения, а также негативный комплаенс части пациентов.

Следовательно, суппозитории имеют множество преимуществ и минимум недостатков по сравнению с другими лекарственными формами [32, 36].

С физико-химической точки зрения суппозитории – это дисперсные системы, состоящие из основания (дисперсионной среды) и лекарственных веществ (дисперсной фазы). Такие системы представляют собой сложные многокомпонентные гетерогенные системы, поскольку содержат одно или более лекарственных веществ, диспергированных или растворенных в простой или сложной основе, которая может растворяться или диспергироваться в воде [15, 23, 32].

Наиболее востребованы препараты в форме суппозитория в гинекологии и проктологии. Поэтому в последние годы исследования касаются традиционных областей применения суппозитория, предназначенных для лечения геморроя, анальных трещин, вагинитов разной этиологии [1, 2, 5, 6, 7].

Суппозитории – твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляемая при температуре тела. Различают суппозитории ректальные, вагинальные и палочки [32].

Суппозитории классифицируют:

1. По характеру действия и локализации фармакологического эффекта:

- суппозитории местного (локального) действия: анестезирующего, вяжущего, слабительного и т.п.;
- суппозитории общего (резорбтивного) действия: анальгетического, спазмолитического, снотворного и т.д.

2. По пути введения и геометрической форме:

- ректальные суппозитории (*suppositoria rectalia*) обычно имеют коническую или торпедовидную форму и могут использоваться как для обеспечения местного действия, так и для достижения системного эффекта. Масса одного суппозитория от 1,0 до 4,0 г, детских – от 0,5 до 1,5 г; максимальный диаметр не должен превышать 1,5 см;

- вагинальные суппозитории (*suppositoria vaginalia*) в основном имеют шаровидную (шарики) или яйцевидную (овули) форму и, как правило, предназначены для местного действия. Масса одного вагинального суппозитория составляет от 1,5 до 6,0 г;

- палочки (*bacilli*) имеют форму цилиндра с заостренным концом и вводятся в свищевые, ушные ходы и уретру. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1,0 г, диаметр менее 0,2-0,5 см.

3. По способу изготовления:

- метод выкатывания,
- метод выливания,
- метод прессования.

4. По типу основания:

- липофильные,
- гидрофильные,
- дифильные.

5. По типу дисперсной системы.

- гомогенные (в случае, если ЛВ растворимы на основе);
- гетерогенные (в случае, если ЛВ вводится в основание по типу суспензии или эмульсии) [32].

Суппозитории должны отвечать ряду требований, обеспечивающих их качество, а именно: одинаковая форма, плотность, однородность массы; размер

частиц; растворение; распадаемость; температура плавления или время полной деформации суппозитория на липофильных основаниях; однородность массы дозированных лекарственных форм; идентичность и количественное содержание ЛВ; однородность дозировки ЛВ; микробиологическая чистота.

Суппозиторные основы составляют, как правило, 80-99 % от массы суппозитория и оказывают существенное влияние на терапевтическую эффективность лекарственного средства [1, 2, 5, 11].

К суппозиторным основам выдвигают следующие требования:

- фармакологическая индифферентность и биологическая безвредность, отсутствие местного раздражающего действия;
- химическая инертность и физическая стабильность;
- жесткость при комнатной температуре и дезинтеграция при температуре тела человека (расплавление, растворение);
- соответствие места введения и характеру действия суппозитория (системное, локальное);
- способность к инкорпорированию ЛС, в т.ч. водных и спиртовых жидкостей;
- определенная скорость и продолжительность высвобождения ЛС;
- обеспечение высокой степени высвобождения, биодоступности и терапевтической эффективности ЛВ;
- определенные структурно-механические свойства (твердость, пластичность, упругость, плотность, вязкость в жидком состоянии);
- доступность;
- технологичность как способность формироваться тем или иным методом.

Что касается последнего требования, то технологичность подразумевает для способа выливания способность основ стремительно плавиться и

затвердевать, просто отделяться от формы, иметь устойчивую кристаллическую форму, не проявлять хрупкости и дополнительного затвердения в процессе хранения [9, 10].

Для метода выкатывания необходима, прежде всего, хорошая пластичность основы при комнатной температуре.

Основы, используемые для метода прессования, должны отвечать требованиям для таблетированных масс: обладать хорошей сыпучестью и способностью к прессованию, определенным модулем упругости и эластичности сдвига, пластической вязкостью.

Идеальной основы, максимально соответствующей предложенным требованиям, как известно, не существует. Зато имеющееся разнообразие суппозиторных основ позволяет выбирать оптимальную, соответствующую медицинскому назначению препарата и раскрывающую весь спектр фармакологических свойств включенных активных фармацевтических ингредиентов [23, 24, 27].

В настоящее время для приготовления суппозитория применяется большой ассортимент липофильных и гидрофильных основ, которые соответственно либо плавятся при температуре тела, либо растворяются в секретах организма.

В качестве липофильных основ для приготовления суппозитория методом выливания применяют сплавы:

- масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами (бутирол),
- растительные и животные гидрогенизированные жиры и их сплавы с воском и парафином,
- твердый жир,
- витепсол,
- ланоль и другие основы, разрешенные к медицинскому применению.

Процесс их изготовления происходит значительно быстрее и гигиеничнее по сравнению с методом выкатывания [28, 32, 36].

Суппозитории получают одинаковой формы.

Суппозитории должны:

- иметь достаточную жесткость (механическую прочность, чтобы обеспечить их использование) и плавиться при температуре тела;
- иметь одинаковую массу (отклонения в массе отдельных суппозиториев не должны превышать $\pm 5\%$);
- иметь одинаковую форму;
- быть однородными, без вкраплений и блесков, т.е. лекарственные вещества должны быть точно дозированы равномерно распределены на основе;
- допускается наличие воздушного стержня или воронковидного углубления в центральной оси суппозитория.

С физико-химической точки зрения суппозитории следует рассматривать как дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды (основы) и дисперсной фазы (различные лекарственные средства в твердом или жидком состоянии). В зависимости от свойств ЛС суппозитории могут представлять собой различные дисперсные системы: гомогенные или гетерогенные (суспензионные, эмульсионные).

Смешивание лекарственных веществ с расплавленной основой осуществляется с соблюдением соответствующих правил:

1. Лекарственные вещества, растворимые в основе, растворяют во всей расплавленной основе. Если образуются эвтектические сплавы, то необходимо добавлять уплотнитель, повышающий температуру плавления массы до 36-37°C (парафин, воск, спермацет в количестве 4-5 % от массы основы).

2. Лекарственные вещества, растворимые в воде:

- в количестве до 5 % – растворяют в нескольких каплях воды или

глицерина, а затем смешивают с основой;

- более 5% – тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, затем с небольшим количеством воды (т.е. вводят без растворения вещества), после чего к смеси добавляют расплавленную основу.

3. Лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде, сначала измельчают в сухом виде, затем – с частью подплавленной основы (по правилу Дерягина), после чего полученную смесь добавляют при постоянном перемешивании к расплавленной основе.

4. Густые экстракты вводят в расплавленную основу, предварительно смешав их с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) или в виде готового раствора густого экстракта (1:2).

5. Термолабильные вещества следует добавлять к полу остывшей основе непосредственно перед выливанием ее в форму.

Что касается метода выливания, то он состоит из следующих стадий:

- приготовление или плавление основы;
- приготовление суппозиторной массы (смешивание лекарственных веществ с расплавленной основой);
- подготовка форм и выливание массы в формы;
- охлаждение; упаковка; маркировка.

Для выливания используют специальные пластмассовые или металлические формы, гнезда которых протирают ватным тампоном, смоченным мыльным спиртом (если липофильная основа) или вазелиновым маслом (если основа гидрофильная).

Процесс заполнения формы расплавленной массой должен быть постепенным, иначе суппозитории получатся неоднородными и хрупкими.

Наполненную форму слегка встряхивают для удаления из нее пузырьков воздуха и помещают в холодильник на 10-15 мин, после чего соскребают ножом

излишки застывшей массы, выступающей из гнезд формы.

Готовые суппозитории вынимают из формы и упаковывают [32].

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения литературы относительно состояния лечения анальных трещин было рассмотрено место ксероформа как активного фармацевтического ингредиента.
2. Проанализирован фармацевтический рынок Украины по наличию препаратов используемых для лечения анальных трещин.
3. Подробно изучены основы, классификации и проанализировано место суппозиториев как лекарственной формы в терапии данной патологии.
4. Доказана целесообразность и перспективность разработки нового отечественного лекарственного средства в виде ректальных суппозиториев с ксероформом аптечного приготовления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

2.1.1. Характеристика действующих веществ

Для создания нового лекарственного средства было принято решение в качестве активного фармацевтического ингредиента использовать ксероформ.

Ксероформ (ГФУ, 2.0 изд., т.2., с. 712) – аморфный порошок желтого цвета со слабым специфическим запахом, нерастворимый в воде, этаноле, этиловом эфире и хлороформе. Оказывает вяжущее, подсушивающее и антисептическое действие. Применяют наружно в порошках, присыпке и мази для лечения язв, воспалений слизистых, опрелостей. Входит в состав мази Вишневского и геморроидальных свечей «Анузол».

2.1.2. Характеристика вспомогательных веществ

Глицерин (ГФУ 1.1, с. 308-309) - бесцветная, прозрачная вязкая жидкость без запаха и вкуса, рН 5,0-7,0 (потенциометрически).

Масло облепиховое (CAS 225234-03-7) - маслянистая, оранжево-красная жидкость с характерным запахом и вкусом. Чистое облепиховое масло содержит сумму каротиноидов от 300 до 1000 и более мг/100 г, токоферолы, стерины, фосфолипиды, витамин К, а также глицериды олеиновой, линолевой, пальмитолеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Плотность от 0,913 до 0,922 г/см³. Показатель преломления от 1,460 до 1,477. Содержание летучих веществ в пределах 0,25 %. Кислотное число не больше 13,0. Число омыления от 170 до 200. Йодное число от 65 до 85.

Для фармацевтических целей используют масло с суммой каротиноидов

не менее 180 мг/100 г. Характерным признаком облепихового масла с достаточно высокой суммой каротиноидов и лечебными свойствами является темно-оранжевый цвет и густая консистенция (в холодильнике такое масло загустевает).

Средство растительного происхождения. Стимулирует репаративные процессы в коже и слизистых, ускоряет заживление поврежденных тканей. Обладает общеукрепляющим действием, обладает антиоксидантным и цитопроекторным действием. Уменьшает интенсивность свободнорадикальных процессов и защищает от повреждения клеточные и субклеточные мембраны (благодаря наличию жирорастворимых биоантиоксидантов).

Показания. Для приема внутрь и местного применения: лучевые поражения кожи и слизистых; кольпит, эндоцервицит, эрозия шейки матки; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, период после операций на желудочно-кишечном тракте, атрофический фарингит, ларингит, хронический колит, неспецифический язвенный колит (в составе комбинированной терапии). Для ректального применения: геморрой, трещины заднего прохода, язвы прямой кишки, проктит, эрозивно-язвенный сфинктер и проктит, катаральный и атрофический проктит, лучевое поражение слизистой нижних отделов толстой кишки [8, 13, 29].

Твердый жир (тип А) - плотная масса белого или белого с кремовым цветом. Температура плавления 36,8°C. Твердый жир типа А содержит твердый кондитерский жир 100 %. Рекомендуется для изготовления суппозиториев, содержащих липофильные лекарственные средства (масла, масляные растворы), а также порошкообразные лекарственные вещества (до 15 %). Твердый жир типа В рекомендуется для изготовления суппозиториев, содержащих водо- и жирорастворимые вещества, а также экстракты жидкие. Суппозитории для детей рекомендуется готовить на основе твердого жира А, не содержащего эмульгатор.

Масло какао. Масло какао обладает положительными свойствами:

хорошо высвобождает введенные в него вещества, имеет резко выраженную температуру плавления, обладает хорошей пластичностью, хорошо смешивается с разными лекарственными веществами. Плавится при температуре 30-34°C, превращаясь в прозрачную жидкость.

Витепсол – импортная патентованная основа (Германия) является продуктом направленной этерификации механических спиртов и высших жирных кислот. Содержит триглицериды лауриновой кислоты и 1% моноглицеридов этой же кислоты (эмульгатор). Основа характеризуется высокой стабильностью в процессе хранения и фармакологической индифферентностью. При комнатной температуре – это белая, твердая, хрупкая, легко плавящаяся при температуре тела масса без вкуса и запаха. Основа витепсола имеет различные модификации и в зависимости от марки ее температура плавления колеблется от 33 до 39°C.

Бутирол. Представляет собой твердую, хрупкую при комнатной температуре массу, легко плавящуюся при температуре тела, без вкуса и запаха белого цвета. Температура плавления 33,5–35,5 °C.

Усовершенствованная суппозиторная основа осуществлена путем получения гидрогенизированных сплавов жиров с эмульгаторами, жироподобными веществами или углеводородными продуктами. В настоящее время основа бутирола состоит из 50 % гидрогенизированных жиров, 20 % парафина, 30 % масла какао, твердость этого основания по отношению к маслу какао составляет 66,5 %.

Используется в качестве суппозиторной основы. Совместим со многими лекарственными веществами и быстро их высвобождает, может инкорпорировать до 100 % воды, легко плавится, выливается, застывает; характеризуется фармакологической индифферентностью и высокой стабильностью.

2.2. Методы исследования

Органолептический контроль проводили визуально, оценивая форму, цвет, размер, однородность суппозиторной массы (отсутствие при продольном разрезе капель, блесок или кусочков основы).

Среднюю массу суппозитория определяли согласно ГФУ путем взвешивания 20 суппозиторияев с точностью до 0,01. Отклонения в массе не должны превышать $\pm 5\%$ и только 2 суппозитории могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$.

Определение температуры плавления проводили открытым капиллярным методом.

Расплавленную суппозиторную массу помещали в пять стеклянных капиллярных трубок из легкоплавкого стекла (длина 80 мм, наружный диаметр от 1,4 до 1,5 мм, внутренний – от 1,0 до 1,2 мм) для формирования в каждой колонке высотой около 10 мм. Капилляр помещали в холодильник на 1 ч, затем определяли температуру плавления с помощью прибора, описанного в ГФУ.

За температуру плавления (среднее значение пяти показаний) принимали ту, при которой исследуемый образец становится жидким и начинает подниматься по капиллярной трубке. Температура плавления не должна превышать $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Определение времени полной деформации проводили по методике, описанной в ГФУ. Использовали прибор, состоящий из трубки, открытой с обеих сторон, с капиллярным переходом, металлического стержня и стеклянного штока. Трубку с короткого конца закрывали пробкой и заполняли очищенной водой и температурой $37 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. В длинный конец опускали стержень и весь прибор помещали в сосуд с резервуаром воды при температуре $37 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Под стержень помещали суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 минут, и включали секундомер. Время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки принимали

за время полной деформации. Проводили по пять параллельных измерений.

Время полной деформации не должно превышать 15 минут.

Температуру затвердевания основы определяли следующим образом: расплавленную при 50 °С основы наливали в прибор до заполнения его на $\frac{3}{4}$ объема. Прибор закрывали пробкой, через которую проходит термометр с делением 0.1 °С, установленный таким образом, чтобы ртутный шарик находился примерно на середине массы основания. Прибор помещали в сосуд с водой, имеющий постоянную температуру. Легким периодическим встряхиванием перемешивали расплавленную основу до появления мути, после чего давали остыть основе без перемешивания.

Показания термометра отмечали каждую минуту. Температурой застывания считали ту температуру, при которой основа некоторое время сохраняла состояние застывания.

Реакция идентификации ксероформа в суппозиториях

К навеске суппозитория 0,4-0,5 г добавляют 1-2 мл воды очищенной, 2-3 капли разбавленной серной кислоты и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения действующих веществ. После охлаждения извлечение отделяют и добавляют 2-3 капли 2 % раствора сульфида натрия. Появляется коричнево-черная окраска.

Количественное определение ксероформа [20, 33, 34, 35]

0,5-0,6 г суппозитория помещают в колбу, добавляют 2 мл хлороформа, 2 мл разбавленной азотной кислоты и нагревают на водяной бане при 50-60 °С до растворения основы действующих веществ. Затем добавляют 10 мл воды, 3 капли 0,1% раствора ксиленолового оранжевого и при взбалтывании титруют 0,025 М раствором натрия эдетата до перехода окраски в водном слое от красного к желтому.

1 мл 0,025 М раствора натрия эдетата соответствует 0,005825 г висмута оксида.

Коэффициент пересчета по ксероформу 1,91.

Содержание ксероформа (X, г) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \times K_{п} \times T \times V_{x} \times 1,91}{m}$$

Содержание ксероформа в 1 г препарата должно быть от 0,0432 до 0,0477.

Приготовление 0,05 М раствора натрия эдетата.

18,8 г натрия эдетата растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

ВЫВОДЫ

1. В качестве объекта исследования были использованы ксероформ с целью проведения дальнейших исследований по созданию экстемпоральных суппозиториев противовоспалительного и антисептического действия, а также вспомогательные вещества.

2. При разработке суппозиториев на основе ксероформа были использованы органолептические, структурно-механические и физико-химические методы исследования.

ГЛАВА III

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С КСЕРОФОРМОМ

3.1. Выбор основы для суппозиториев

Известно, что суппозиторная основа влияет на терапевтическую эффективность суппозиториев.

По медицинскому назначению ректальные суппозитории можно разделить на две группы:

1) локального действия – для заживления трещин и разрывов, для лечения воспалительных процессов, геморроя и т.д.

2) резорбтивного действия – оказывает влияние на весь организм.

Учитывая ожидаемый терапевтический эффект, необходимо для каждого случая подбирать соответствующее основание. Между основой и лекарственным веществом должна быть полная совместимость, единственное действие которых обеспечивало бы требуемый терапевтический эффект.

К суппозиторным основам предъявляются требования, включающие фармакологическую индифферентность, отсутствие химической и физической несовместимости относительно вспомогательных и лекарственных веществ, стабильность при хранении, отсутствие раздражающего действия на слизистую [14, 32].

Жировые основы должны плавиться при температуре тела человека. В расплавленном состоянии суппозиторная масса должна иметь определенную вязкость во избежание седиментации взвешенных в ней лекарственных веществ. Она должна быстро затвердевать, одновременно уменьшая свой объем для более лёгкого отделения от формы. Суппозиторные основы должны быть технологичными, легко формироваться и прессовать.

На протяжении многих лет наилучшим основанием считалось масло какао. Хорошая способность всасываться слизистыми лекарственными препаратами из суппозитория, изготовленных на этой основе, является одним из его важнейших преимуществ, а эмульгирующие свойства способствуют равномерному распределению лекарственных веществ.

Масло какао имеет невысокую температуру плавления, хорошую пластичность. Однако ее характеризует большой интервал между точками плавления и затвердевания, что вызывает оседание лекарственных веществ с большим удельным весом в процессе выливания. При нагревании выше 38 °C образуются метастабильные модификации. Большое количество ненасыщенных кислот является причиной прогоркания.

Анализ данных литературы показал, что в фармацевтической практике применяется более 100 суппозиторных основ и гораздо большее количество вспомогательных веществ, используемых для их приготовления [25].

В большинстве случаев основы представляют собой композиции жиров и продуктов их переработки с разными добавками, синтетическими и полусинтетическими жирами, полимерами – продуктами полимеризации окиси этилена.

Основы, изготовленные с использованием жировых композиций, содержащих глицериды жирных кислот, характеризуются физиологической индифферентностью, хорошими структурно-механическими свойствами, оптимальным соотношением температур плавления и затвердевания, стабильностью в процессе хранения. Затвердевание жиров путем гидрогенизации позволило использовать их в качестве суппозиторной основе. Так, при гидрогенизации хлопкового масла получают гидрожир, который используют как базу для суппозитория. Так разработаны суппозиторные основы, состоящие из гидрогенизированного подсолнечного и соевого масел. Удовлетворительными

структурно-механическими свойствами обладает смесь 95% гидрогенизированного соевого масла и 5 % парафина.

Использование гидрогенизированного пальмоядрового масла в качестве основы позволяет получить суппозитории, устойчивые в процессе хранения. Испытаны и нашли применение в промышленности продукты гидрогенизации говяжьего жира [9, 10].

При получении суппозиториях на полиэтиленоксидной (ПЭО) основе чаще всего оперируют смесями нескольких продуктов разной степени полимеризации. (75% ПЭО – 4000 и 25% ПЭО –1000).

Недостатком ПЭО основ является их гигроскопичность. Однако в случае использования их при получении ректальных форм этот недостаток легко устраняется, если суппозиторий перед применением смочить теплой водой. Этой влаги, а также наличие слизи в прямой кишке вполне достаточно для полного растворения суппозитория.

Наиболее важной функцией суппозиторной основы является скорость доставки лекарственного вещества в организм. Природа основы имеет огромное значение для обеспечения нужного фармакологического эффекта. От состава основы зависит, насколько быстро и полно будет доставлено лекарственное вещество в организм.

На динамику высвобождения лекарственного вещества из суппозиториях большое влияние оказывают различные добавки. Так, значительное влияние на терапевтическую активность лекарственных препаратов оказывают поверхностно-активные вещества (ПАВ), обеспечивающие высокую дисперсность лекарственного ингредиента и способствующие более полному его высвобождению [22, 25].

Наличие ПАВ в основе позволяет вводить в нее растворы без значительного нарушения структурно-механических свойств. Учитывая это присутствие ПАВ в

большинстве случаев обеспечивает повышение терапевтической активности лекарства, можно значительно уменьшить концентрацию действующего вещества, сохранив один и тот же лечебный эффект.

Таким образом, для создания высокоэффективных лекарственных средств в форме суппозитория необходим широкий набор различных основ и вспомогательных веществ, с помощью которых можно создавать суппозитории разной направленности действия.

Для получения суппозитория с ксероформом нами были изготовлены модельные образцы на липофильных основах, наиболее употребляемые в составе противогеморроидальных, ранозаживляющих суппозиторий аптечного и промышленного производства.

Концентрация ксероформа на один суппозиторий массой 2,2 составляла 0,1 по данным литературы и анализа экстенпоральных прописей суппозитория с ксероформом [8, 13, 18]. Процент ксероформа составляет 4,5 %.

В качестве основ было использовано:

- твердый жир А – рекомендуется для изготовления суппозитория, содержащих липофильные лекарственные средства (масла, масляные растворы), а также порошкообразные лекарственные вещества (до 15 %);

- витепсол Н15– характеризуется высокой стабильностью в процессе хранения и фармакологической индифферентностью.

- масло какао,

- бутирол.

Масло какао, которое не используется в чистом виде для метода выливания, было взято, как классическая суппозиторная основа, широко используемая в экстенпоральной рецептуре.

В качестве вспомогательного вещества был выбран глицерин, масло облепиховое. Составы модельных образцов суппозитория представлены в таблице 3.1.

Суппозитории готовили методом выливания в разъемные формы.

Для изготовления определенного количества суппозитория рассчитывали количество основы и ксероформа с учетом фактора замещения, составляющего 0,21 (обратный) и 4,8 (прямой).

Таблица

Составы модельных образцов суппозитория с ксероформом

Компоненты, г	Номер образца			
	1	2	3	4
Ксероформ	0,1	0,1	0,1	0,1
Глицерин	0,1	0,1		-
Масло облепиховое			0,1	0,1
Масло какао	до 2,2	-	-	-
Бутирол	-	до 2,2	-	-
Жир твердый А	-	-	до 2,2	-
Витепсол Н15	-	-	-	до 2,2

Суппозитории на основе витепсола Н15 готовили без применения эмульгатора, так как сама основа обладает эмульгирующими свойствами. Масло какао также обладает эмульгирующими свойствами.

Суппозитории имели гладкую поверхность, одинаковую торпедовидную форму, однородную массу без вкраплений.

Однородность суппозитория определяли визуально по отсутствию блесков, вкраплений и кусочков основы на продольном срезе.

Ксероформ вводили в состав суппозитория по типу суспензии, предварительно растирая с глицерином или облепиховым маслом, а затем смесь

перемешивали со всей основой и выливали в формы смазанные мыльным спиртом. Суппозитории охлаждали до полного застывания в холодильнике при температуре 4 ± 1 °C в течение 60 мин.

После чего суппозитории вынимали из формы. Масса суппозитория, установленная с учетом объема формы для литья составила 2,2 г.

Основу отбирали по показателям внешнего вида и структурно-механическим свойствам. Также проводилось качественное и количественное определение ксероформа в суппозиториях. Результаты оценки внешнего вида полученных суппозиториях представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

**Показатели органолептического контроля модельных образцов
суппозиториях с ксероформом**

Показатель	Номер образца			
	1	2	3	4
Цвет	Зеленовато-желтый	Зеленовато-желтый	Зеленовато-оранжевый	Зеленовато-оранжевый
Запах	Специфический			
Однородность	Торпедо-видная форма, однородные, глянцевые при разрезе имеются вкрапления	Торпедо-видная форма, однородные, матовые, при разрезе имеются вкрапления	Торпедо-видная форма, однородные, глянцевые, при разрезе вкрапления отсутствуют	Торпедо-видная форма, однородные, глянцевые, при разрезе вкрапления отсутствуют
Идентификация ксероформа	Коричнево-черное окрашивание			
Количественное содержание, г	0,0435±0,0040	0,0440±0,0050	0,0445±0,0040	0,0435±0,0050

Как видно из полученных результатов, образцы суппозиториях имели

характерную торпедовидную форму, были однородными для образцов 3 и 4, имели зеленовато-желтый или зеленовато-оранжевый цвет, обусловленный наличием ксероформа и облепихового масла. Все образцы давали положительную реакцию на ксероформ и количественное содержание его вкладывалось в допустимые нормы.

С целью изучения структурно-механических свойств была исследована температура плавления модельных образцов суппозиторияев. Результаты приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

**Показатели температуры плавления и времени полной деформации
модельных образцов суппозиторияев с ксероформом**

Показатель	Номер образца			
	1	2	3	4
Температура плавления (°C)	34,6±0,4	35,2±0,5	35,8±0,4	36,4±0,5
Время полной деформации (мин)	12,7±0,2	10,7±0,5	6,7±0,4	8,0±0,4

Как видно из результатов таблицы, предпочтение было отдано основе – твердый жир (образец 3).

Полученные суппозитории хранили в течение 3 месяцев. При хранении суппозиторияев, изготовленных на основе твердый жир А, на протяжении всего периода исследования не отмечено изменения цвета, запаха, однородности, существенных колебаний в значениях времени полной деформации, а также температуры плавления суппозиторияев.

На основе полученных результатов для дальнейшего исследования был выбран следующий состав суппозиторияев (г):

Ксероформ – 0,1

Масло облепиховое – 0,1

Твердый жир А – до 2,2

3.3. Технология получения суппозиториев с ксероформом

Технологический процесс производства ректальных суппозиториев состоит из следующих стадий технологического процесса:

1. Санитарная подготовка производства
2. Подготовка сырья
3. Приготовление суппозиторной массы
4. Формирование суппозиториев
5. Маркировка, упаковка готовой продукции

Были получены образцы суппозиториев данного состава в лабораторных условиях. Суппозитории заворачивали в пергаментные капсулы и складывали в картонную коробку по 6 шт.

Оформление к отпуску необходимо провести следующим образом: наклеить номер рецепта, этикетку «Наружное» с указанием названия лекарственного средства, дозы, количества суппозиториев и даты изготовления [26, 28].

Кроме этого необходимо наклеить дополнительные этикетки «Хранить в прохладном защищенном от света месте» и «Береги от детей».





Рис. 3.1. Технология изготовления экстенпоральных суппозитория с ксероформом

3.3. Физико-химические и микробиологические исследования суппозитория с ксероформом

Приготовленные суппозитории подлежали органолептическому и физико-химическому контролю. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Показатели качества суппозитория с ксероформом

Показатель	Суппозитории	Стандарт
Цвет	Зеленовато-оранжевый	Зеленовато-оранжевый
Запах	Специфический	Специфический
Однородность	Торпедовидной формы, однородные, глянцевые, при разрезе вкрапления отсутствуют	Торпедовидной формы, однородные, глянцевые, при разрезе вкрапления отсутствуют
Идентификация ксероформа	Коричнево-черное окрашивание	Коричнево-черное окрашивание
Количественное содержание, г	$0,0445 \pm 0,0040$	от 0,0432 до 0,0477

Как видно из результатов исследований суппозитории соответствовали нормам. Также нами были изучены такие показатели качества, как температура плавления и время полной деформации.

Результаты определения температуры плавления суппозитория и времени полной деформации представлены в таблице 3.5.

Из данных таблицы сделан вывод, что температура плавления находилась в

пределах 35,5 – 35,8°C, а показатель полной деформации в интервалах от 6,50 до 7,00, что соответствует требованиям ГФУ.

Таблица 3.5

Результаты изучения температуры плавления и времени полной деформации суппозиторий

Номер серии	Температура плавления (°С)	Время полной деформации(мин)
1	35,4	6,50
2	35,5	6,80
3	35,7	6,55
4	35,8	7,00
5	35,5	6,6

Микробиологический контроль осуществляли в соответствии с требованиями ГФУ "Испытание на микробиологическую чистоту". Испытания проводились непосредственно после изготовления суппозиторий.

Для проведения испытания суппозиторий на микробиологическую чистоту навеску суппозиторий 10 г в асептических условиях эмульгировали в 100 мл буферного фосфатного раствора рН 7,0 с помощью стеклянных бус и минимального количества эмульгатора твина-80; при этом применялось механическое встряхивание и нагревание до температуры не более 45°C.

После получения гомогенной эмульсии проба вносится в 10 мл стерильного фосфатного буферного раствора до 1:100 и 1:1000, затем по 1 мл из каждого разбавления вносили в стерильные чашки Петри с последующей заливкой на среду №1 (питательный мясопептонный агар) и №2 (среда Сабура).

Чашки Петри с застывшей средой переворачивали и инкубировали при 32,4°C и 22,5°C. Через 48 часов и через 5 суток подсчитывали количество выросших аэробных бактерий и грибов. Окончательное количество

бактериальных колоний подсчитывали из двух чашечек, находили среднее значение и умножали на показатель соответствующего разведения.

При проведении испытания на *Escherichia coli* образцы суппозитория в количестве 10 г помещали в среду №11 (лактозный бульон), инкубировали в течение 3 часов при температуре 32,5 С. Затем 10 мл засеянной среды №11 помещали в 125 и 100 мл среды для обогащения род. *Enterobacteriaceae* и инкубировали при 32,5С в течение 18-24 ч.

После инкубации проводили висев бактериальной петлей на среду №4 (агар Эндо). На среде Эндо колонии *Escherichia coli* образуют характерные малиновые колонии диаметром 2 мм с металлическим блеском или без него. При отсутствии роста колоний выдается отрицательный результат о наличии *Escherichia coli* в пробе. Полученные результаты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Результаты изучения микробиологической чистоты экстеропоральных суппозитория с ксероформом

Образец	Метод глубинного посева		Метод двухслойного посева		Микроорганизмы		
	Количество КОЕ/г				<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>
	ТАМС	ТУМС	ТАМС	ТУМС			
Суппозитория с ксероформом	10	2	16	до 4	Отсутствие роста		

Примечание: КОЕ/г – колониобразующие единицы в 1.0 г образца.

Как видно из результатов проведенных исследований количество КОЕ в 1,0 г образца не превышало значения допустимых ГФУ, которые выдвигаются для ректальных суппозитория изготовленных в условиях аптек.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов анализа литературных данных было предложены в качестве суппозиторной основы использовать: масло какао, бутирол, твердый жир А, витепсол Н15.
2. В результате проведенных органолептических, физико-химических и структурно-механических исследований была выбрана рациональная основа для суппозитория с ксероформом, а именно твердый жир А. В качестве вспомогательного вещества было выбрано облепиховое масло, проявляющее ранозаживляющее действие.
3. В результате проведенных исследований разработана технология приготовления ректальных суппозитория с ксероформом.
4. Изучена микробиологическая чистота разработанных суппозитория.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы источники литературных данных о свойствах ксероформа и его применении в медицине. Рассмотрена роль ксероформа как перспективного фармацевтического ингредиента в составе экстемпоральных лекарственных средств.
2. Изучен рынок фармацевтических препаратов Украины для лечения анальных трещин. Определены перспективы комбинации ксероформа и масла облепихового в терапии данной патологии.
3. Теоретически и экспериментально обоснована перспективность создания суппозиториев с ксероформом комбинированного действия для лечения анальных трещин.
4. На основе результатов органолептических, физико-химических и структурно-механических исследований был разработан состав суппозиториев.
5. Исследованы физико-химические показатели качества суппозиториев и микробиологическая чистота разработанного препарата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович Р. А. Основы разработки и технологии получения суппозиториев с использованием отечественных субстанций: автореф. дис. ... докт. фарм. наук:14.04.01 / Р.А. Абрамович. М., 2013. 53с.
2. Астраханова М. М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности / М.М. Астраханова, В.Ф. Охотникова. *Вопр. биол. мед. и фармацевтич. химии.* – 2014. – № 6. – С. 9-12.
3. Благодарный Л. А. Диагностика и консервативное лечение геморроя в амбулаторных условиях. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2011. № 2. С. 34–37.
4. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. М.: Литтерра, 2016.
5. Вспомогательные вещества, применяемые в технологии суппозиториев / Н.С. Михеева, В.Ф. Охотникова, М.А. Джавахян [и др.]. *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии.* 2013. № 9. С. 16-19.
6. Гараничева О. В. Исследование состава суппозиториев с экстрактом стальника / О.В. Гараничева, В.И. Погорелов, В.А. Карпенко. *Фармация.* 2010. № 2. С. 40-41.
7. Гараничева, О.В. Разработка технологии суппозиториев с активными компонентами облепихи крушиновидной и стальника полевого: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 14.04.01 / О.В. Гараничева. – Пятигорск, 2017. – 22 с
8. Державний реєстр лікарських засобів України: Офіційний сайт [Електронний ресурс]. Режим доступу:<https://www.dzlj.kiev.ua/>
9. Дзюба А. С. Современное состояние и перспективы развития рынка суппозиториев / А. С. Дзюба, Е. О. Трофимова. *Фармация.* 2014. № 3. С. 27–30.
10. Дзюба А. С. Применение лекарственных препаратов в форме

- суппозиторияев:результаты опроса врачей / А.С. Дзюба, Е.О. Трофимова. *Фармация*. 2014. № 6. С. 32-35.
- 11.Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
 - 12.Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю. А. Шельгина. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 - 13.Компендиум 2021 – лекарственные препараты: <https://compendium.com.ua/> (дата обращения: 22.08.2021).
 - 14.Кондратьева И. А. Требования фармакопей к ректальным суппозиториям / И.А. Кондратьева, И.Е. Смехова. *Фармация*. 2012. № 1. С. 54-56.
 - 15.Левачкова Ю. В. Разработка технологии пессариев «Климедекс» / Ю.В. Левачкова. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46. № 8. С. 47-50.
 - 16.Люхуров Р. Н. Диагностика и лечение хронического геморроя в сочетании с анальной трещиной. *Хирургия Кыргызстана*. 2013. № 2. С. 44–47.
 - 17.Люхуров Р. Н. Результаты хирургического лечения некоторых сочетанных заболеваний прямой кишки / А. М. Мадаминов, Р. Н. Люхуров. *Вестник КРСУ*. 2013. Т. 13. № 11. С. 100–103.
 - 18.Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.:Новая Волна, 2010. 1216 с.
 - 19.Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины / Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов, Л. П. Орлова, и др. *Колопроктология*. 2018: 1(31);4-9.
 - 20.Общие методы анализа лекарственных веществ и лекарственных препаратов :учеб. пособие / И. А. Мазур, Р. С. Синяк, А. А. Крапивной [и др.]; под ред. И. А. Мазура. – Запорожье: Изд-во ЗГМУ, 2003. 133 с.
 - 21.Олмесекова А.Т. Изучение реологических свойств суппозиторияев

- андрогенного действия / А. Т. Олмесекова, А. И. Тихонов, В. В. Михайленко. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 5(16). С. 48-51.
22. Орлова Т. В. Вспомогательные вещества в технологии суппозиторий и научно-методические подходы к их выбору (монография) / Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева. Курск:Изд-во КГМУ, 2013.- 160 с.
23. Орлова Т. В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы. *Вестник Воронежского гос. университета*. Серия : Химия. Биология. Фармация. 2014. № 1. С. 126-133.
24. Орлова Т. В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозиторий на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 14.04.01 / Т.В. Орлова. – М., 2014. 48 с.
25. Орлова Т. В. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. *Фармация*. 2014. № 1. С. 34-38.
26. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>.
27. Проблемы создания и стандартизации суппозиторий на современном этапе / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева, Т. В. Орлова и др. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016. № 2. С. 108-112.
28. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]. – Х.:НФаУ: Оригінал, 2016.
29. Рыбакова О. В., Сафонова Е. Ф., Сливкин А. И., Фролова О. В. Оценка качества растительных масел и масляных экстрактов, применяемых в фармации. *Вестник ВГУ*, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017, № 2 –

- С. 174-177.
- 30.Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств / Ю.В. Шикова [и др.]. *Фармация*. 2017. № 6. С. 39-42.
 - 31.Титов А. Ю., Жарков Е. Е., Варданян А. В., Рыбаков Е. Г. Дифференциально-диагностические критерии эрозивно-язвенных поражений анального канала и перианальной кожи. *Колопроктология*. 2012, 3(41):3-10.
 - 32.Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. - 5-е вид. - Вінниця : Нова кн., 2019. -535 с.
 - 33.Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця :Нова книга, 2011. – 560 с.
 - 34.Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.]; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. :НФаУ :Золотісторінки, 2013. – 552 с.
 - 35.Цуркан О. О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами : навч. посіб. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. III-IV рівнів акредитації / О. О. Цуркан, І. В. Ніженковська, О. О. Глушаченко. – 2-ге вид., перероб. і допов. – К. : ВСВ «Медицина», 2015. – 152 с.
 - 36.Ярных Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т.Г. Ярных, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко. *Хим.- фармац. журн.* 2010. Т. 44, № 10. С. 21-26.
 - 37.Beaty J. S., Shashidharan M. Anal fissure. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2016. Vol. 29. № 1. P. 30–37.
 - 38.Bleday R., Breen E.. Hemorrhoids: Clinical manifestations and diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/hemorrhoids-clinical-manifestations-and->

- diagnosis?source=see_link§ionName=Classification&anchor=H3#H3.Last updated:August 15, 2016. Accessed:December 5, 2016.
- 40.Brady J.T., Althans A.R., Neupane R., Dosokey EMG, Jabir M.A., Reynolds HL, Steele SR, Stein SL. Treatment for anal fissure: Is there a safe option? *Am J Surg.* 2017 Oct;214(4):623-628.
 - 42.Bulus H., Varol N., Tas A., Coskun A. Comparison of topical isosorbide mononitrate, topical diltiazem, and their combination in the treatment of chronic analfissure. *Asian J Sur:g* 201336:165–9.
 - 43.Carter D, Dickman R. The Role of Botox in Colorectal Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018 Dec;16(4):541-547.
 - 44.Choi Y.S., Kim D. S., Lee D. H., Lee J. B., Lee E. J, Lee SD, Song KH, Jung HJ. Clinical Characteristics and Incidence of Perianal Diseases in Patients With Ulcerative Colitis. *Ann Coloproctol.* 2018 Jun;34(3):138-143.
 45. Das B., Nayak A.K., Nanda U. Topical gels of lidocaine HCl using cashew gum and Carbopol 940: preparation and *in vitro* skin permeation. *Int J BiolMacromol.* 201362:514–7.
 - 46.Ebinger S. M., Hardt J., Warschkow R., Schmied B. M., Herold A., Post S., Marti L. Operative and medicaltreatment of chronic analfissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2017 Jun; 52(6):663-676.
 - 47.Fox A., Tietze P. H., Ramakrishnan K. Anorectal conditions: hemorrhoids. *FP Essentials.* 2014; 419:11–19.
 - 48.Gagliardi G., Pascariello A., Bove A. Optimal treatment duration of glyceryl trinitrate for chronic anal fissure: results of a prospective randomized multicenter trial. *Tech Coloproctol.* 2018;14:241– 248.
 - 49.Garg T., Rath G., Goyal A. K. Comprehensive review on additives of topicaldosage forms fordrug delivery. *Drug Deliv.* 2015. 22:969–87.
 - 50.Havlickova B. Topical corticosteroid therapy in proctology indications. *Aliment*

- Pharm Ther.* 2018. 31:19–32.
51. Jamshidi R. Anorectal Complaints: Hemorrhoids, Fissures, Abscesses, Fistulae. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018. Mar;31(2):117-120.
 52. Liang J., Church J. M. Lateral internal sphincterotomy for surgically recurrent chronic anal fissure. *Am J Surg.* 2015 Oct;210(4):715-9.
 53. Mahmoud N. N., Halwani Y., Montbrun S., Shah P. M., Hedrick T. L., Rashid F., Schwartz D. A., Dalal R. L., Kamiński J. P., Zaghiyan K., Fleshner P. R., Weissler J. M., Fischer J. P. Current management of perianal Crohn's disease. *Curr Probl Surg.* 2017. May;54(5):262-298
 54. Opazo A., Aguirre E., Saldaña E., Fantova M. J., Clavé P. Patterns of impaired internal anal sphincter activity in patients with anal fissure. *Colorectal Dis.* 2013;15(4):492-9.
 55. Perrotti P., Bove A., Antropoli C., et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum* 2019. 45:1468–75.
 56. Sahebally S. M, Meshkat B., Walsh S. R., Beddy D. Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2018 Jan;20(1):6-15.
 57. Salem A.E., Mohamed E.A., Elghadban H.M., Abdelghani G.M. Potential combination topical therapy of anal fissure: development, evaluation, and clinical study†. *Drug Deliv.* 2018 Nov;25(1):1672-1682.
 58. Salih A.M. Chronic anal fissures: Open lateral internal sphincterotomy result; a case series study. *Ann Med Surg (Lond).* 2017 Mar;15:56-58.
 59. Siddiqui J., Fowler G. E., Zahid A., Brown K., Young C. J. Treatment of anal fissure: a survey of surgical practice in Australia and New Zealand. *Colorectal Dis.* 2019 Feb;21(2):226-233.
 60. Sileri P., Mele A., Stolfi V. M., et al. Medical and surgical treatment of chronic anal fissure: a prospective study. *J Gastrointest Surg.* 2017;11:1541–1548.

61. Stewart D. B., Gaertner W., Glasgow S., Migaly J., Feingold D., Steele S.R. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jan;60(1):7-14.
62. Vogel J. D, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016 Dec;59(12):1117-1133.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
технологии лекарств

Татьяна ЯРНЫХ
“ 18 ” июня 2021 года

**ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Адил БУЖХАД

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии экстемпоральных суппозиториях с ксероформом», руководитель квалификационной работы: Светлана ОЛЕЙНИК, к.фарм.н.,

утвержденный 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: Предложен состав и технология экстемпоральной лекарственной формы – ректальных суппозиториях с ксероформом методом выливания. Предложено использовать облепиховое масло для равномерного распределения ксероформа в составе расплавленной основы суппозиториях и обеспечения ранозаживляющего и противовоспалительного действия.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): - проанализировать литературные данные о перспективности применения ксероформа в терапии анальных трещин; - провести анализ фармацевтического рынка Украины на наличие лекарственных средств для местной терапии данной патологии; - изучить физико-химические показатели образцов суппозиториях; - теоретически и экспериментально обосновать состав суппозиториях с ксероформом; - провести физико-химические, структурно-механические исследования суппозиториях; - разработать технологию суппозиториях в условиях аптеки.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 7, рисунков – 2.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Светлана ОЛЕЙНИК, ассистент кафедры технологии лекарств	18.06.2021	18.06.2021
2	Светлана ОЛЕЙНИК, ассистент кафедры технологии лекарств	8.09.2021	8.09.2021
3	Светлана ОЛЕЙНИК, ассистент кафедры технологии лекарств	6.12.2021	6.12.2021

7. Дата выдачи задания: « 18 » июня 2021 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Анализ литературных источников	сентябрь – октябрь 2021 г.	выполнено
2	Проведение экспериментальных исследований	ноябрь 2021 г. – февраль 2022 г	выполнено
3	Оформление работы	март 2022 г.	выполнено
4	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Адил БУЖХАД

Руководитель квалификационной работы

_____ Светлана ОЛЕЙНИК

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 технології ліків				
1.	Бужжад Аділ	Розробка складу та технології екстемпоральних супозиторіїв з ксероформом Development of the composition and technology of extemporaneous suppositories with xeroform	ас. Олійник С.В.	доц. Ковалевська І.В.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

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

Адила БУЖХАД

на тему: «Разработка состава и технологии экстемпоральных суппозиторий с ксероформом»

Актуальность темы. Анальные трещины являются распространенной проктологической патологией, которая сопровождается повреждением слизистой прямой кишки. Известно, что ксероформ в медицинской практике применяется в качестве вяжущего, подсушивающего, антисептического средства при различных кожных воспалительных заболеваниях наружно путем нанесения на пораженные участки кожи. Препараты на основе ксероформа применяют в проктологии чаще всего в виде экстемпоральных суппозиторий, приготовленных методом ручного выкатывания используя традиционно в качестве основы масло какао. Однако срок годности таких суппозиторий незначительный, а стабильность напрямую зависит от качества исходных ингредиентов, соответствия всем санитарным нормам и стадий технологического процесса. Выбор оптимальной суппозиторной основы для создания экстемпоральных суппозиторий с ксероформом методом выливания является перспективным направлением научных исследований с целью расширения доступных отечественных лекарственных средств для применения в проктологии, а именно в терапии анальных трещин и геморроя.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В ходе работы соискатель высшего образования проанализировал данные литературы, обосновал и разработал рациональный состав экстемпоральных суппозиторий комбинированного действия, освоил различные физические, физико-химические и фармакотехнологические методы исследований.

Оценка работы. Квалификационная работа по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению квалификационных работ.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Адила БУЖХАД может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель _____ асс. Светлана ОЛЕЙНИК
«12» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Адила БУЖХАД

**на тему: «Разработка состава и технологии экстемпоральных
суппозиториев с ксероформом»**

Актуальность темы. Около 2 % жителей Земли страдают на анальные трещины. Только 60 % случаев острой патологии излечивается консервативными способами. Частота возникновения анальной трещины колеблется от 11 до 15% среди заболеваний толстой кишки и составляет 20-23 случая на 1000 взрослого населения. Следовательно, разработка лекарственных форм для лечения данной патологии является актуальной задачей настоящего.

Теоретический уровень работы. Изучены физические, физико-химические и структурно-механические свойства изучаемых образцов суппозиториев.

Предложения автора по теме исследования. Автором выбраны вспомогательные вещества при разработке состава новых экстемпоральных ректальных суппозиториев с ксероформом, рекомендуемых для лечения анальных трещин.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В ходе работы соискатель высшего образования проанализировал литературные данные, освоил физические, физико-химические, структурно-механические методы исследований, представляющих практический интерес.

Недостатки работы. По содержанию работы встречаются орфографические ошибки и технические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Адила БУЖХАД может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____

доц. Инна КОВАЛЕВСКАЯ

«19» апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 10

«28» квітня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Тетяна ЯРНИХ

Секретар: канд. фарм. наук, доцент Володимир КОВАЛЬОВ

ПРИСУТНІ: професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧКОВА,
доцент Марина БУРЯК, доцент Оксана Данькевич, доцент Ганна ЮР'ЄВА,
доцент Вікторія ПУЛЬ-ЛУЗАН, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

- 1. Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт другого (магістерського) рівня вищої освіти**

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм17(4,10д)и-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Аділа БУЖХАД з доповіддю на тему «Розробка складу та технології екстемпоральних супозиторіїв з ксероформом» (науковий керівник: асистент Світлана ОЛІЙНИК).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова засідання

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

Володимир КОВАЛЬОВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Аділ БУЖХАД до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології екстемпоральних супозиторіїв з ксероформом».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аділ БУЖХАД представив магістерську роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення магістерських робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана ОЛІЙНИК

«12» квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри технології ліків

Тетяна ЯРНИХ

«28» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » июня _____ 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /