

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ  
СУШПОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОКТОЛОГИИ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования

Фм 19 (4,10д) и-05

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Халил ЭЛЬКОТБИ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования

кафедры заводской технологии лекарств, к.фарм.н., доцент  
Ирина КРИКЛИВАЯ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры  
технологии фармацевтических препаратов, к.фарм.н., доцент  
Александр МАНСКИЙ

**Харьков – 2024 год**

## АНОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 41 страницу, 5 таблиц, 13 рисунков, список литературы 37 наименований.

Работа посвящена подбору вспомогательных веществ при разработки состава и технологии суппозиториев для применения в проктологии. Как активные фармацевтические ингредиенты нами были выбраны сухие экстракты гамамелиса, иван – чая. На основании проведенного комплекса фармакотехнологических исследований подобрана оптимальная суппозиторная основа и выбран эмульгатор. Разработана рациональная технология получения ректальных суппозиториев.

*Ключевые слова:* суппозитории, проктология, сухой экстракт гамамелиса, сухой экстракт иван-чая, суппозиторная основа, эмульгатор, технология.

## ANNOTATION

Qualification work contains 41 pages, 5 tables, 13 figures, a list of references of 37 titles.

The work is devoted to the selection of excipients in the development of the composition and technology of suppositories for use in proctology. We selected dry extracts of witch hazel and fireweed tea as active pharmaceutical ingredients. Based on a complex of pharmacotechnological studies, the optimal suppository base was selected and an emulsifier was selected. A rational technology for producing rectal suppositories has been developed.

*Key words:* suppositories, proctology, dry extract of hamamélis, dry extract of chamaenerions, suppository base, emulsifier, technology.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Раздел 1 Обзор литературы	7
1.1. Характеристика такого заболеваний прямой кишки, как геморрой	7
1.2. Преимущества суппозиториев как лекарственной формы для лечения проктологических заболеваний	12
Выводы к разделу 1	14
Раздел 2 Объекты и методы исследования	15
2.1.Объекты исследования	15
2.2.Методы исследования	21
Выводы к разделу 2	26
Экспериментальная часть	
Раздел 3. Экспериментальная часть	27
3.1. Анализ рынка лекарственных средств, которые используются для лечения проктологических заболеваний	27
3.2. Экспериментальное исследование по разработке оптимального состава ректальных суппозиториев	30
3.3. Разработка промышленной технологии производства ректальных суппозиториев	36
Выводы к разделу 3	40
Выводы	41
Список использованных источников	42
Приложения	46

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ГП – готовая продукция

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛРС – лекарственное растительное сырье

ЛФ – лекарственная форма

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПЛС – проктологические лекарственные средства

СЭ – сухой экстракт

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

В структуре проктологических заболеваний геморрой занимает первое место. Это заболевание не только обуславливает физические страдания, но и влияет на эмоциональное состояние пациентов, вызывая у них разные психоэмоциональные нарушения [20, 37].

Для лечения геморроя, на всех стадиях показаны препараты для симптоматического лечения. К ним относятся - местные анестетики, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, вяжущие и смягчающие вещества, которые можно использовать как самостоятельно, так и в комбинации [9,15].

Для устранения данной патологии применяют разные формы лекарственных препаратов, а именно - пероральные лекарственные формы (капли, капсулы, таблетки), МЛФ (кремы, гели и мази, как для смазывания анальной зоны, так и для введения в прямую кишку), суппозитории. Самой удобной в применении ЛФ остаются ректальные суппозитории [22,23].

В настоящее время все большую популярность приобретает создание средств комбинированного состава - АФИ природного и синтетического происхождения в комплексе. Субстанции природного происхождения доступны по ценовой политике, их можно применять длительное время, они эффективны, поскольку содержат комплекс биологически активных веществ, благодаря чему проявляют всестороннее действие, и поэтому они перспективны, для создания новых лекарственных препаратов [1 18].

Поэтому, создание отечественного препарата в форме суппозитория комбинированного состава для применения в проктологии является актуальным.

**Цель и задания исследования.** Целью нашей работы является разработка состава и технологии суппозитория с сухими экстрактами

гамамелиса виргинского, иван-чая узколистного и анестезином для применения в проктологии.

Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие задачи:

- рассмотреть такое проктологическое заболевание, как геморрой;
- охарактеризовать суппозитории, как лекарственную форму и представить их преимущества для лечения проктологических заболеваний;
- исследовать рынок препаратов применяемых в проктологии;
- провести исследования с целью выбора рациональной основы для разрабатываемых ректальных суппозиторияев;
- разработать рациональную технологию получения суппозиторияев;
- составить технологическую схему промышленного производства ректальных суппозиторияев.

**Объекты исследования.** Как объекты исследования были использованы - суппозиторные основы и вспомогательные вещества, входящие в их состав: сухие экстракты гамамелиса виргинского и иван-чая узколистного, анестезин; разработанные суппозитории.

**Предмет исследования.** Исследование органолептических, физико-химических и технологических свойств разработанных ректальных суппозиторий.

**Методы исследования.** При разработке состава и технологии суппозиторияев были использованы современные физико-химические, технологические, биофармацевтические, структурно - механические и математические исследования, которые дают возможность объективно разработать оптимальный состав и рациональную технологию суппозиторияев для применения в проктологии.

**Апробация результатов исследования и публикации.**

Результаты проведенных исследований были представлены в сборнике научных работ «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології», где

опубликованы тезисы: «Prospects for creation of suppositories based on medicinal plant raw materials for use in proctology».

**Структура и объем квалификационной работы.**

Квалификационная работа изложена на 41 странице, состоит из введения, обзора литературы, 2 разделов экспериментальной части, выводов к каждому разделу, общих выводов, списка использованных источников и приложений. Библиография включает 37 использованных источников. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 13 рисунками.

## РАЗДЕЛ 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Характеристика такого заболевания прямой кишки, как геморрой

Заболевания прямой кишки считаются очень «интимными» и поэтому пациенты визит к проктологу откладывают на потом. Чаще встречается такое заболевание как – геморрой. Это заболевание несет опасность для жизни и здоровья человека [37].

*Геморрой* (от греч. Haimorrhoids) – расширение вен ректального сплетения [33].

Причины заболевания:

- генетические особенности;
- условия труда («сидячая» или наоборот «стоячая» работа, подъем тяжелых грузов);
- неправильным питанием (не регулярное, высококалорийное, с малым содержанием клетчатки, острое и жирное);
- малоподвижным образом жизни;
- ожирение;
- запоры;
- заболевания предстательной железы [35]

Геморроем называют - варикозное расширение вен, которое локализовано в прямой кишке заднего прохода [33].

Различают такие виды:

- ✓ наружный геморрой - происходит выпадение геморроидальных узлов [30].

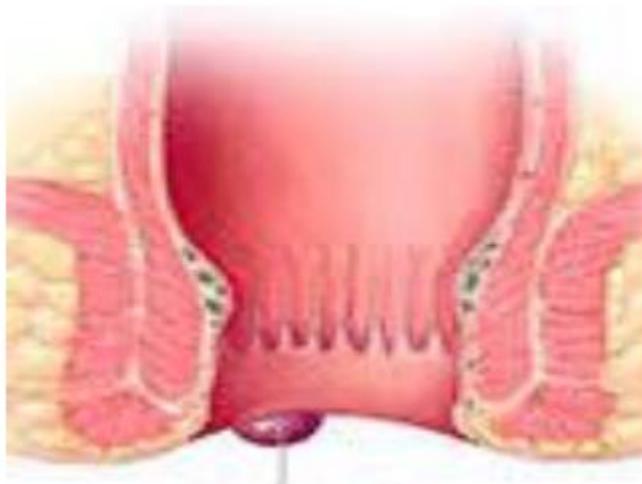


Рисунок 1.1 Наружный геморрой

- ✓ внутренний геморрой - чаще имеет более скрытое клиническое течение [30].

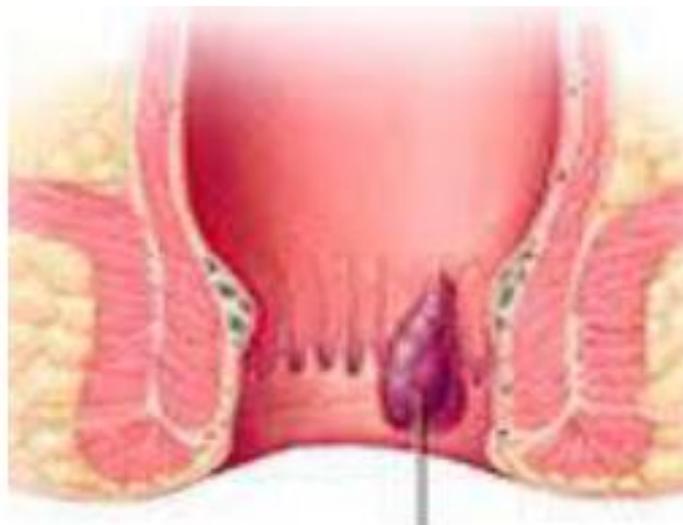


Рисунок 1.2 Внутренний геморрой

Симптомы геморроя:

- зуд анального отверстия,
- дискомфорт в области заднего прохода;
- ощущение жжения;

- боли во время или после акта дефекации;
- выделение крови после акта дефекации;
- затруднение акта дефекации и выпадение геморроидальных узлов [36].

Как правило, геморрой развивается постепенно. Выделяют такие стадии геморроя, которые приведены на рисунке 1.3

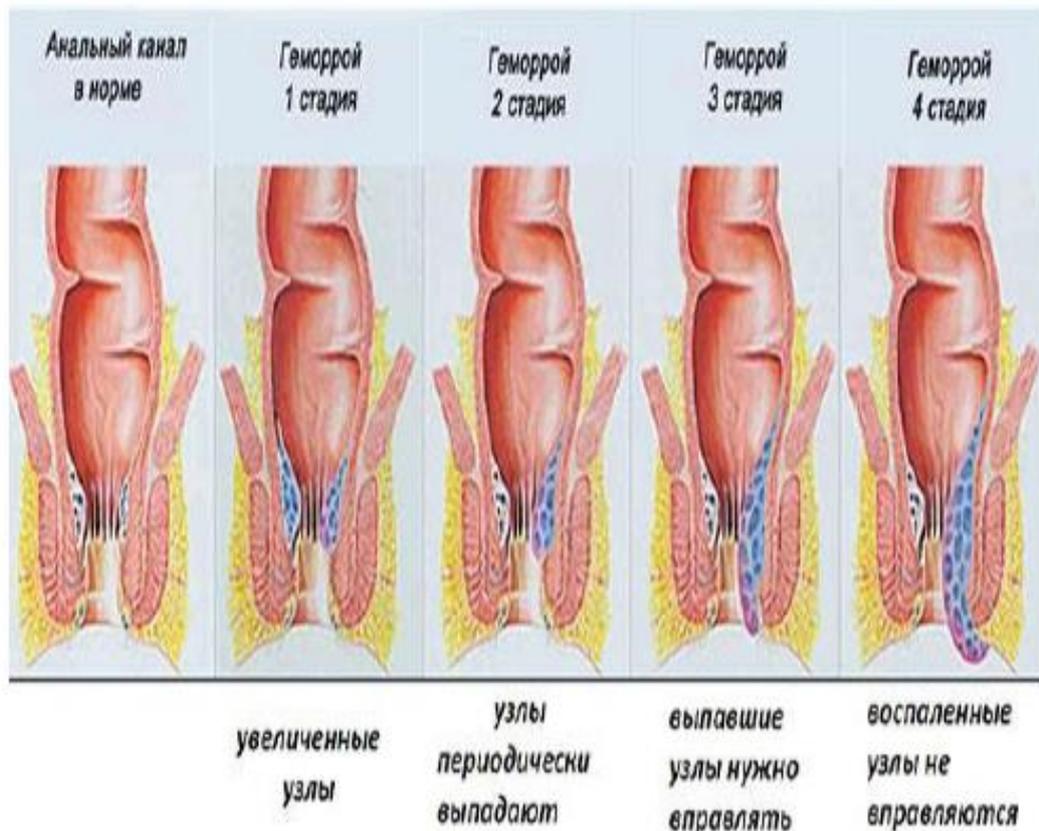


Рисунок 1.3 Стадии геморроя

Характеристика стадий геморроя представлена в таблице 1.1

Таблица 1.1

### Стадии геморроя

Номер стадии	Характеристика
1	1 стадия связана с внутренним геморроем и при этом не наблюдается никаких внешних

	<p>признаков проявления, но геморроидальные узлы уже увеличены. Первые признаки - дискомфорт, который проявляется во время акта дефекации [35,37].</p>
2	<p>2 стадия характеризуется периодичным выпадением геморроидальных узлов, которые можно наблюдать при акте дефекации. Вторая стадия отличается от первой тем, что геморроидальные узлы самостоятельно вправляются после окончания акта дефекации. Каждое опорожнение кишечника сопровождается выделением крови из ануса. Боль при дефекации, вынуждают человека сдерживать акт дефекации, что приводит к запорам и усугубляет болезнь [36,37].</p>
3	<p>3 стадия характеризуется выпадением узлов во время акта дефекации. Эти узлы можно вправить назад самостоятельно - вручную. Сопровождается такими проявлениями как зуд, жжение в анальном отверстии, болевые ощущения, усиливающиеся во время акта дефекации [37].</p>
4	<p>4 стадия характеризуется выпадением узлов, которые самостоятельно вправить человек не может. Очень часто все это осложняется тромбозом, некрозом, кровотечением, опасным для жизни человека [37].</p>

## 1.2. Преимущества суппозиториев, как лекарственной формы для лечения проктологических заболеваний



Суппозитории – дозированные лекарственные формы, имеют твердое состояние (комнатная температура) и уже начинают, расплавляться или растворяются при температуре тела и применяются для введения в полости тела [22.23].

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, торпеды или сигары с максимальным диаметром 1,5 см. Масса суппозитория может быть в таких пределах от 1,1 до 4 г, длина от 2,5 до 4 см. Ширина у основания суппозитория не должна превышать больше 1,5 см [22, 23].

Ректальные суппозитории имеют много преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами (ЛФ):



Рисунок 1.4 Преимущества суппозиториев

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1**

1. На основании источников литературы изучено и охарактеризовано такое проктологическое заболевание, как геморрой.

2. Охарактеризована лекарственная форма – суппозитории и так же приведены их преимущества перед другими ЛФ, для лечения проктологических заболеваний.

## РАЗДЕЛ 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Объекты исследования

При разработке состава и технологии суппозиториев ректальных были использованы как субстанции на основе ЛРС, так и синтетического происхождения, современные вспомогательные вещества, которые соответствовали требованиям нормативной документации и разрешены к применению [2].

#### Характеристика АФИ



Рисунок 2.1 Гамамелис виргинский (*Hamamelis virginiana*)

**Сухой экстракт гамамелиса виргинского** – золотисто-желтый порошок, хорошо растворимый в воде, имеющий аромат растения, из которого был получен [2]. Высушенные сырье (листья растения) содержат гликозид

гаммелитанина, свободную галловую кислоту и кверцетин, а свежие листья - эфирное масло, дубильные вещества [1,18].



Рисунок 2.2 Иван-чай узколистный (*Chamaenerion angustifolium*, или *Epilóbium angustifolium*)

**Сухой экстракт иван-чая узколистного** – желто-коричневый порошок, имеющий приятный аромат, хорошо растворим в воде и спирте [2]. Сырье (листья и корневище) содержит дубильные вещества, слизь, растительные волокна, сахар, витамин С, пектины, органические кислоты и очень небольшое количество алколоидов [1,18].



Рисунок 2.3 Анестезин

### **Анестезин**

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, не имеет запаха, вкус - слабогорький. Очень мало растворим в воде Р, легко растворим в 96% спирте Р, эфире [7,8].

### ***Характеристика вспомогательных веществ***

При разработке ректальных суппозиториях нами были использованы вспомогательные вещества, которые приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

### **Описание вспомогательных веществ, использованных при разработке суппозиториях**

<b>Название</b>	<b>Характеристика</b>
<b>Витепсол W35</b>	Белая, хрупкая, легкоплавкая

	<p>масса без вкуса и запаха. Это смесь триглицеридов насыщенных жирных кислот с 1% моно- и диглицеридов тех же кислот. Т. пл. 33,5–35,5 °С. Т. тв. 32,5-34,5 °С; йодное число &gt; 3,0; кислотное число &gt; 0,2; перекисное число в пределах 15; число омыления 230-240[11].</p>
<p><b>Суппоцир AS2</b></p>	<p>Масса белого цвета, очень похожая на воск. Это полусинтетические глицериды насыщенных C12-C18 жирных кислот. Т пл. 35,0–36,5 °С. Легко растворим в эфире, мало растворим в этаноле и практически не растворим в воде. Т тв. не ниже 31,5 °С, кислотное число &lt;0,5, йодное число &lt; 2,0, перекисное число – не более 1,2, число омыления 224-246 mg KOH/g, гидроксильное число 15-25 mg KOH /g [11].</p>
<p><b>Макрогол – 400</b></p>	<p>Прозрачная жидкость с характерным запахом. Растворим в воде, хлороформе, не растворим в спирте и жирных маслах. Получают полимеризацией этиленоксида и используют при</p>

	<p>этом соответствующий катализатор. Используется при производстве МЛФ и суппозиториях (в составе мазевых и суппозиторных основ) и как соразтворитель [11]</p>
<p><b>Макрогол – 1500</b></p>	<p>Белая воскообразная масса. Представляет собой продукт полимеризации оксида этилена. Легко растворим в воде, 95% этаноле; ацетоне, метаноле, хлороформе. Мало растворим в эфире, смешивается с Макроголом- 400 во всех соотношениях (при расплавлении). Не растворим растительных и минеральных маслах, в жирах. Т тв. 44 - 48°С. Используют для производства МЛФ и суппозиториях [11].</p>
<p><b>Проксанол 268</b></p>	<p>Белые гранулы, похожие на воск. Растворим в воде, хлороформе и 96% спирте. Получают при взаимодействии пропилена оксида с пропиленгликолем. Используют как один из компонентов в суппозиторных основах [11]</p>

<b>Эмульгатор №1</b>	Желто-коричневая твердая масса. В состав входят сложные эфиры полимеризованного глицерина и стеариновой кислоты, Т пл. 46-50 °С [11]
<b>Эмульгатор Т2</b>	Твердая масса светло-желтого или светло-коричневого цвета. Представляет собой сложный эфир полимеризованного глицерина и стеариновой кислоты. Кислотное число не больше 8,0; Т пл. 46-50 °С[11].
<b>Моноглицериды Дистиллированные</b>	Однородная масса от белого до кремового цвета. Представляет собой моноглицерид высших жирных кислот. Температура плавления 64-68°С, массовая доля $\alpha$ и $\beta$ - моноглицеридов не меньше 90%, в том числе $\alpha$ – моноглицеридов не меньше 30%, йодное число не больше 10,0; кислотное число не больше 5,0 [11].
<b>Полисорбат 80</b>	Жидкое вещество, с характерным запахом и едва заметным горьким вкусом. Относится к полисорбатам – состоит из частей эстеров какой то жирной кислоты и сорбитола и так же его

	<p>ангидридов, сополимеризованных с примерно 20,5 или 4 молями этиленоксида на 1 моль сорбитола и его ангидрида. Хорошо растворим в воде и органических растворителях. Используется как эмульгатор, солюбилизатор и суспендирующее веществ [11].</p>
<p><b>Пропиленгликоль</b></p>	<p>Прозрачная, не имеющая цвета, вязкая жидкость со сладким вкусом. Растворим в воде, этаноле и бензиловом спирте. Плохо растворяется в эфире в соотношении (1:6), бензоле и совсем не растворяется в жирном масле. Т. кип. от 184 до 189 °С Используют как растворитель, для не растворимых в воде АФИ. Можно использовать как консервант (предотвращая образование плесени) [11].</p>

## 2.2. Методы исследований

При выполнении квалификационной работы был использован комплекс современных исследований, который дал возможность разработать оптимальный состав ректальных суппозиторий с СЭ гаммелиса, иван – чая и

местным анестетиком – анестезином [7,8]. Методы исследования и их характеристика приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

### Методы исследования и их характеристика

Название	Описание
<p data-bbox="204 600 807 703"><b>Внешний вид и органолептические свойства</b></p> 	<p data-bbox="849 600 1479 831">Полученные суппозитории контролировали по внешнему виду и органолептическим параметрам (цвет, запах) [7,8].</p>
<p data-bbox="194 1314 817 1350"><b>Однородность массы суппозитория</b></p> 	<p data-bbox="849 1314 1479 1671">Для исследования берут 20 суппозитория, их взвешивают с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе не должно превышать <math>\pm 5\%</math>, и только два суппозитория могут иметь отклонения <math>\pm 7,5\%</math> [7,8].</p>
<p data-bbox="188 1953 603 1989"><b>Реологические свойства</b></p>	<p data-bbox="849 1953 1479 2056">Реологические свойства суппозиторной основы и</p>



приготовленных образцов суппозиториев проводили с помощью ротационного вискозиметра «MYR VR 3000» (Германия). Измерения проводили в широком диапазоне температур (фиксировали лабораторным термометром с ценой деления 0,2 °С). Термостатирование было осуществлено с помощью ультратермостата. Навеску суппозиторной массы 30,0 г помещали в испарительную чашку, расплавляли на водяной бане и далее переносили в емкость внешнего неподвижного цилиндра. Необходимую температуру опыта устанавливали с помощью термостата, после этого включали прибор и заставляли вращаться внутренний цилиндр и снимали показания. На каждой скорости деформации фиксировали показатели вискозиметра. Касательное напряжение сдвига вычисляли по формуле:

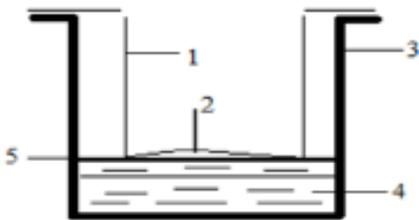
$$\tau = z \cdot \alpha$$

де  $\tau$  - напряжение сдвига,  $10^{-1}$  Па;

$z$  - константа цилиндра,  $10^{-1}$  Па;

$\alpha$  - показания индикаторного прибора.

Константа цилиндра приведена в

	<p>паспорте прибора. Вязкость рассчитывали, используя полученные величины напряжения сдвига, по формуле:</p> $\eta = \frac{\tau}{D_R}$ <p>де <math>\eta</math> – эффективная вязкость, Па/с;  <math>\tau</math> – напряжение сдвига, <math>10^{-1}</math> Па;  <math>D_r</math> – скорость сдвига, <math>c^{-1}</math>.</p> <p>Прибор дает возможность измерять напряжение сдвига в интервале <math>1,6 - 3,0 \cdot 10^3</math>, скорости сдвига от 0,2 до <math>1310 c^{-1}</math>[7,8].</p>
<p><b>Осмотическая активность</b></p>  <p>Схема диализатора:</p> <p>1 – внутренний цилиндр;  2 – навеска суппозиториев;  3 – диализационная камера;  4 – буферный раствор;  5 – полупроницаемая мембрана</p>	<p>Осмотическую активность выбранной суппозиторной основы с разными эмульгаторами изучали методом диализа через полупроницаемую мембрану, при температуре <math>37 \pm 1</math> °С. Как видно на рисунке, диализатор состоит из камеры и внутреннего цилиндра, который имеет дно, в виде полупроницаемой мембраны. Мембрана, предварительно на ночь замачивается в буферном растворе с рН 6,6. Эта полупроницаемая мембрана герметично фиксируется к нижнему отверстию внутреннего</p>

	<p>цилиндра диализационной камеры. Навеску исследуемого образца, массой 3,0 г расплавляют на водяной бане и наносят на поверхность данной мембраны. Далее в буферный раствор камеры помещают цилиндр и засекают время и вынимают цилиндр каждый час, вытирая снаружи его фильтровальной бумагой, и взвешивают массу внутреннего цилиндра. Опыт проводили в течение 8 часов. Количество поглощенной жидкости определяли путем взвешивания на весах и по разности масс [7,8].</p>
<b>Статистическая обработка результатов исследования</b>	Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями ГФУ [7,8].

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2**

1. При разработке ректальных суппозиториев в качестве АФИ нами были выбраны сухие экстракты гаммамелиса виргинского, иван – чая узколистного и как в качестве анестетика – анестезин.

2. Дана характеристика и описаны свойства АФИ (сухих экстрактов – гаммамелиса виргинского и иван – чая узколистного, анестетика – анестезина) и современных вспомогательных веществ, использованных при разработке ректальных суппозиториев.

3. Приведен комплекс современных исследований, позволивший подобрать оптимальный состав суппозиториев для применения в проктологии.

**РАЗДЕЛ 3**  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**  
**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ**  
**ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОКТОЛОГИИ**

**3.1. Анализ рынка лекарственных средств, которые используются для лечения проктологических заболеваний**

При анализе рынка были использованы данные Государственного реестра лекарственных средств Украины и Компендиума [9,15].

Согласно классификации АТС для лечения проктологических заболеваний используют следующие группы:

C05A	препараты для лечения геморроя и анальных трещин в сочетании;
C05A X	другие средства для лечения геморроя и анальных трещин для местного применения;
C05A A	кортикостероиды;
C05A D	местные анестетики;
C05A X03	другие препараты, которые способствуют заживлению.

Проктологические лекарственные средства на рынке Украины, представлены препаратами импортного производства - 65% и отечественного производства - 35% [16,17]. Данные приведены на рисунке 3.1



Рисунок 3.1 Диаграмма рынка проктологических лекарственных препаратов

Результаты исследования показали, что наибольшую часть занимают препараты импортного производства, которые поставляются на рынок Украины из таких стран зарубежья - Швейцария, Польша, Германия, Сербия. Препараты отечественного производства выпускают следующие предприятия - «Монфарм», «Лекхим-Харьков», «Фармекс групп» [9,15].

Анализ по лекарственным формам показал следующее, что суппозитория - 70%, мазей - 26%, кремы - 3% и гели - 1% [9,16,17]. Результаты на рисунке 3.2.

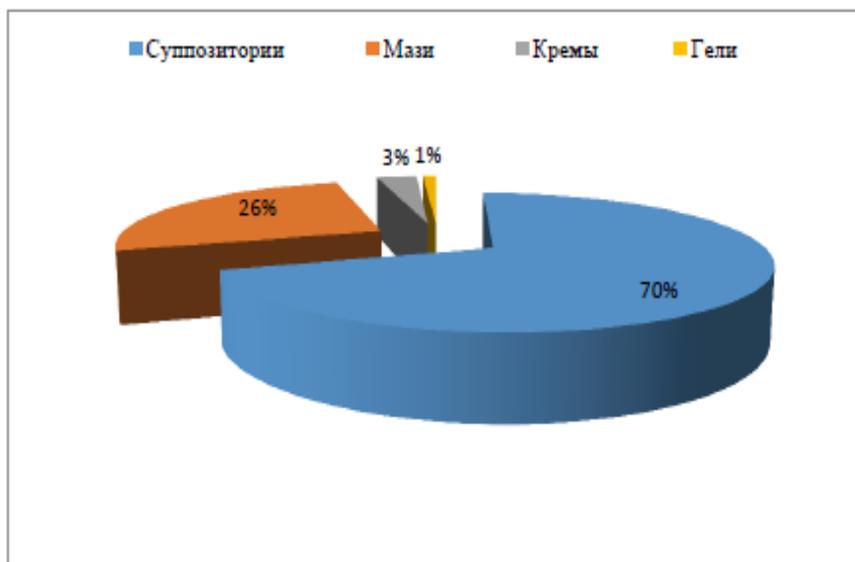


Рисунок 3.2 . Распределение ПЛС по форме выпуска

Так же было установлено, что суппозитории, в состав которых входят АФИ на основе ЛРС составляют 31%, а основе синтетических АФИ 69% [9,15]. Данные приведены на рисунке 3.3

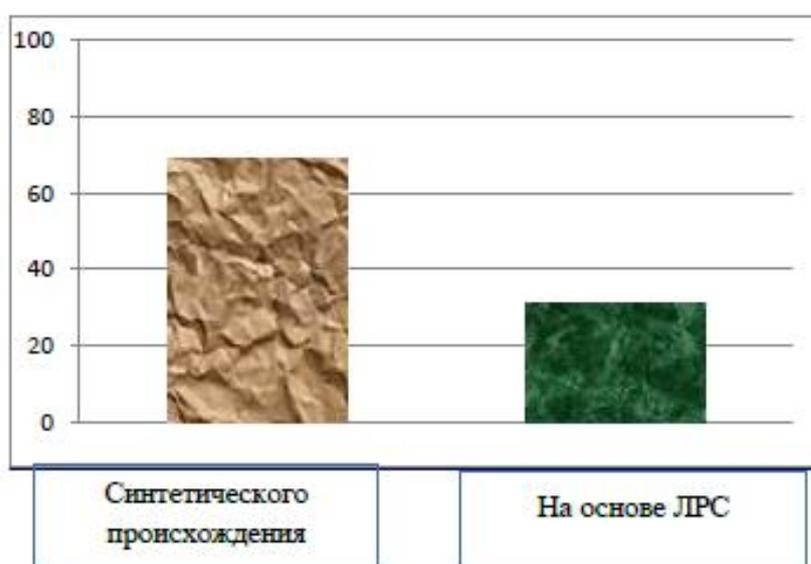


Рисунок 3.3 Распределение лекарственных препаратов для применения в проктологии по происхождению

Проведенный анализ отечественного фармацевтического рынка лекарственных средств, для лечения проктологических заболеваний показал, что среди зарегистрированных препаратов большую долю рынка занимают ЛС импортного производства и этот процент достаточно велик – 65%. Поэтому расширение ассортимента отечественных препаратов в форме суппозиториев комбинированного состава актуально в настоящее время.

### **3.2. Экспериментальное исследование по разработке оптимального состава ректальных суппозиториев**

Дальнейшим этапом работы был выбор суппозиторной основы при разработке суппозиториев для применения в проктологической практике. В качестве АФИ были использованы сухие экстракты гамamelиса, иван-чая, анестезин и такие суппозиторные основы: Макрогол – 400, Проксанол-268, Эмульгатор №1 (55:40:5), Макрогол-1500 и Макрогол-400 (95:5), Проксанола-268, Полиэтиленгликоль и Макрогол-400 (42:35:23), Витепсол W 35, Супоцир AS2 [22,23].

Для эксперимента использовали как гидрофильные основы так липофильные. Состав суппозиторных основ приведен в таблице 3.1

**Экспериментальные суппозиторные основы**

<b>№ образца</b>	<b>Состав основы</b>	<b>Количественное содержание, %</b>
<b>1</b>	Макрогол-400	55
	Проксанол-268	40
	Эмульгатор №1	5
<b>2</b>	Макрогол-1500	95
	Макрогол-400	5
<b>3</b>	Макрогол-400	35
	Проксанол-268	40
	Пропиленгликоль	25
<b>4</b>	Витесол W35	100
<b>5</b>	Супоцир AS2	100

Суппозитории были приготовлены методом выливания в ПВХ формы и отправлены на охлаждение. Далее суппозитории доставали из форм и проводили изучение органолептических свойств полученных образцов суппозиторияев. Данные приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

**Органолептические показатели качества модельных образцов  
ректальных суппозиториев с сухими экстрактами гамамелиса, ива - чая и  
анестезином**

№ образца	Фото	Органолептические показатели
1		<p>На суппозиториях имелись вкрапления, они плохо извлекались из ПВХ форм, были очень хрупкими и ломались.</p>
2		<p align="center">-//-</p>
3		<p>Суппозитории имели форму торпеды, глянцевые, бежевого цвета с характерным запахом. При извлечении из ПФХ форм оставались целыми</p>

4		-//-
5		-//-

В ходе эксперимента было установлено (таблица 3.2), что только суппозитории на основе № 3 - Проксанол 268, ПГ и Макрогол – 400 в соотношении 40:25:35 имеют правильную торпедообразную форму, бежевого цвета с характерным запахом, хорошо вынимались из ПВХ форм и не ломались. Кроме того, было определено, что суппозитории на основах №1, №2, №4 и №5 были неоднородными, при извлечении из поливинилхлоридной пленки - ломались. Поэтому, для дальнейших исследований нами была выбрана основа № 3 - Проксанол 268, ПГ и Макрогол – 400 (40:25:35).

Научными исследованиями доведено, что гидрофильные основы имеют высокую осмотическую активность, что может привести к дискомфорту у пациента (раздражение, зуд) при контакте суппозиторной основы со слизистой оболочкой прямой кишки [6].

Так же, из данных литературы установлено, что добавлением ПАВ к данной группе суппозиторных основ можно снизить их осмотическую активность [4].

Выбор оптимального эмульгатора проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану, согласно методике, приведенной в 2 разделе.

Нами была изучена основа №3 как самостоятельно, так при добавлении к ней разных эмульгаторов в количестве 3%. Эмульгаторы которые были исследованы - Моноглицериды дистиллированные, Полисорбат 80, Эмульгатор Т2, Эмульгатор №1 [4,11]. Результаты эксперимента приведены на рисунке 3.5

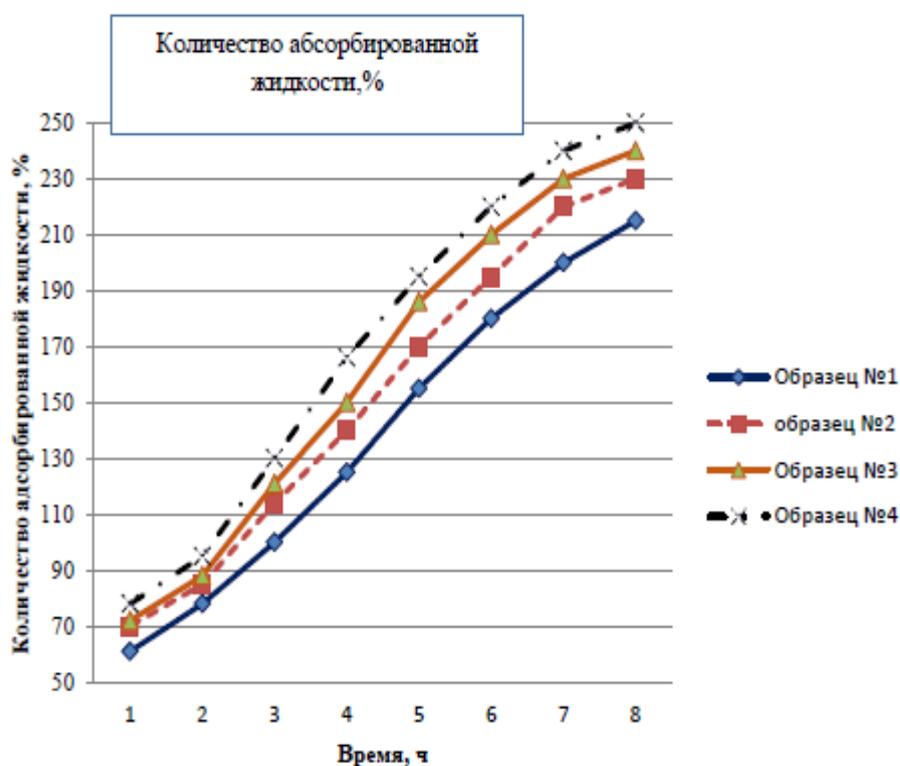


Рисунок 3.5. Процентное содержание абсорбированной жидкости исследуемыми образцами на протяжении 8 часов:

- 1 – исследуемая суппозиторная основа с эмульгатором полисорбат 80,
- 2 – исследуемая суппозиторная основа с эмульгатором №1,
- 3 – исследуемая суппозиторная основа с эмульгатором Т2,
- 4 – исследуемая суппозиторная основа без ПАВ.

Результаты эксперимента свидетельствуют (рисунок 3.5), что наиболее предпочтительным является добавление полисорбата 80 в качестве эмульгатора, который сильнее всего снижает осмотическую активность [6].

С целью определения температурного режима изготовления суппозитория с сухими экстрактами гамамелиса, иван-чая и анестезином были проведены реологические исследования [10,13]. Исследования проводили в при температурах от 37 до 40 °С. Результаты представлены на рисунке 3.6.

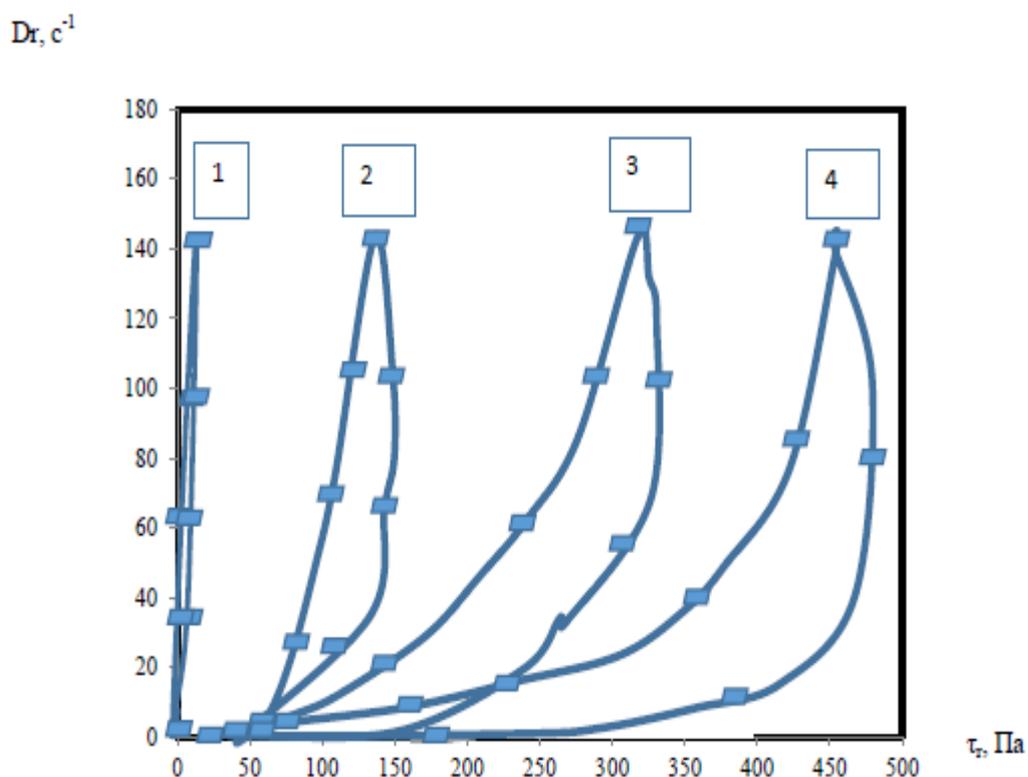


Рисунок 3.6. Реограммы суппозиторной массы при таких температурах:

- 1) 40 °С ; 2) 39 °С; 3) 38 °С; 4) 37 °С

Из рисунка 3.6 видно, что при температуре 40-39° С петля гистерезиса занимает малую площадь, соответственно суппозиторная масса очень жидкая.

При снижении температуры до 38 °С петля гистерезиса занимает большую площадь и массы имеет неньютоновский тип течения. Розлив суппозиторной массы в ячейки из поливинилхлоридной пленки нужно проводить при данной температуре, так как при снижении температуры до 37°С приводит к увеличению вязкости массы и поэтому, такая операция как розлив формы уже не возможен [10,13].

На основании проведенных исследований - органолептических, реологических, физико-химических, биофармацевтических разработан оптимальный состав суппозитория для лечения для применения в проктологии:

Сухой экстракт гаммелиса	0,1
Сухой экстракт иван-чая	0,1
Анестезин	0,1
Полисорбат 80	0,09
Проксанол 268	1,04
Пропиленгликоль	0,92
Макрогол – 400	0,65
Всего	3,0

### **3.3 Разработка промышленной технологии производства ректальных суппозитория**

Приготовление суппозитория начинается с подготовки производства. Согласно требованиям GMP, класс чистоты помещений для этого производства – не ниже D. Подготовка оборудования осуществляется путем тщательной обработки их паром, горячей водой с моющими средствами, ополаскивания и сушки. Проводят санитарную обработку помещений, подготовку воздуха и рабочего персонала [23]

Процесс производства суппозиториев состоит из следующих стадий:

### **Стадия 1. Подготовка веществ**

Отвешивают сухие экстракты гаммамелиса, иван-чая и анестезина измельчают и просеивают.

### **Стадия 2. Приготовление суппозиторной массы**

Отвешивают на весах компоненты основы (Проксанол-268, Макрогол-400, ПГ). В реакторе с паровой рубашкой и мешалкой сплавляют компоненты основы при температуре 50-60 °С и перемешивают в течение 40 мин. Охлажденную основу фильтруют через друк-фильтр, с целью избавления от механических включений.

### **Стадия 3. Введение АФИ в основу**

Сухие экстракты смешивают с полисорбатом 80. Анестезин растворяют в части основы и затем эту смесь передают в реактор к смеси сухих экстрактов с полисорбатом 80 и перемешивают.

### **Стадия 4. Гомогенизация**

Гомогенизируют в реакторе под вакуумом при температуре 38° С в течение 15 минут. Используют роторно-пульсационный аппарат. После получения однородной массы ее передают по системе обогреваемых трубопроводов с помощью насоса на стадию разлива суппозиториев.

### **Стадия 5. Выливание суппозиториев в формы**

На автомате для разлива суппозиторной массы в готовые формы выставляют температуру - 38 °С. и подают под дозирующую иглу. Суппозиторная масса в емкости находится в расплавленном состоянии, где поддерживается постоянная температура. После заполнения форм суппозиторной массой, они поступают в охлаждающую установку, где

потемпература 10-16 °С. После охлаждения происходит запайка и нарезка суппозиторий по 10 шт.

#### **Стадия 6. Упаковка суппозиторий в пачки**

Суппозитории укладываются по 10 штук в картонные коробки, туда же вкладывают инструкцию к применению. Контролируют правильность печати (номер серии и срок годности).

#### **Стадия 7 Упаковка пачек в коробки.**

Пачки упаковывают в групповую упаковку на упаковочном столе. Хранят в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20 °С.

Технологическая схема промышленного производства ректальных суппозиторий приведена на рисунке 3.7.

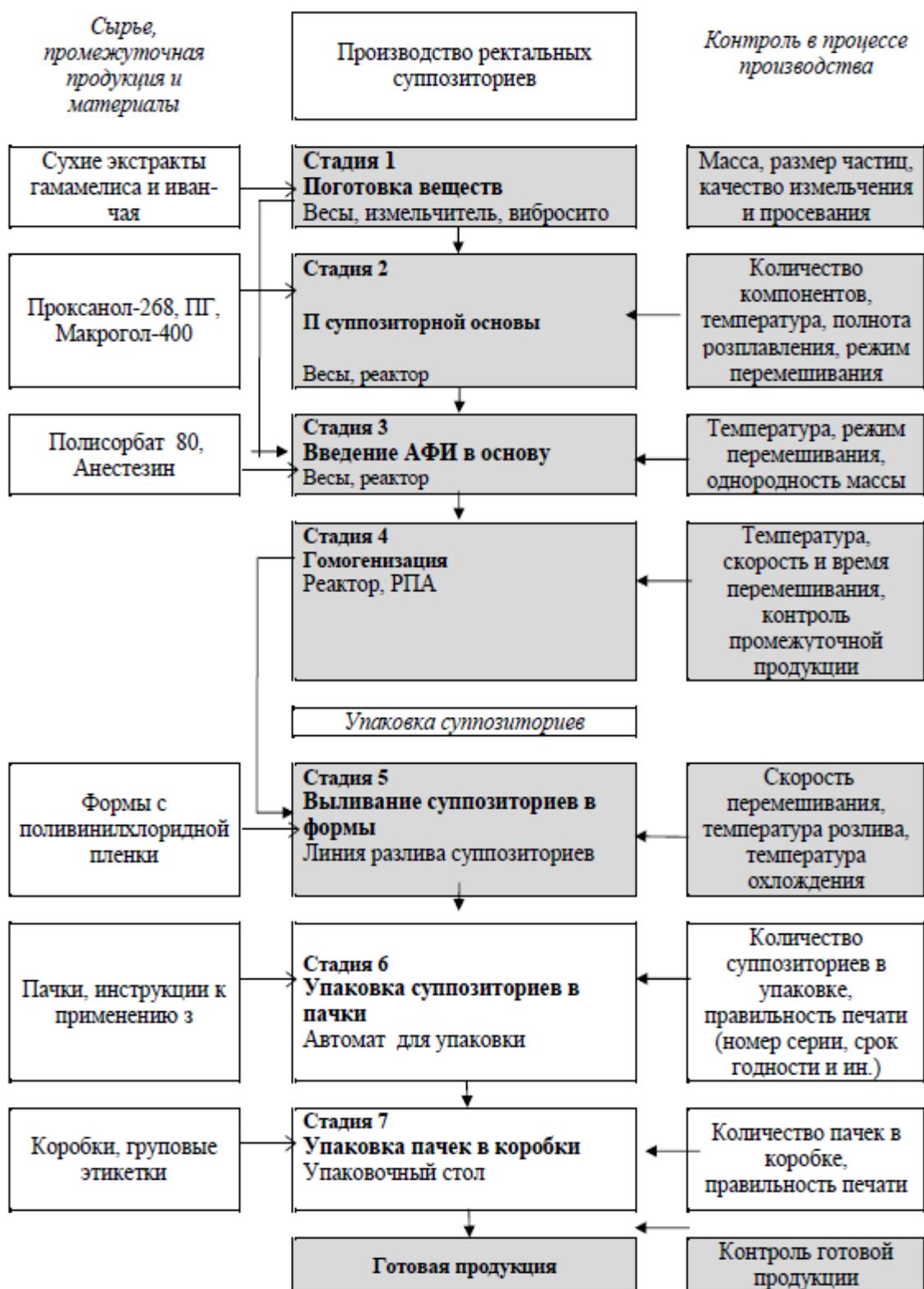


Рисунок 3.7. Технологическая схема производства ректальных суппозиториев

### ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Изучено ассортимент ректальных лекарственных средств, имеющих на фармацевтическом рынке Украины. Установлено преимущество импортных препаратов и это свидетельствует, что разработка нового отечественного лекарственного средства комбинированного состава является актуальным вопросом.

2. На основании проведенных исследований выбрана оптимальная суппозиторная основа, которая состоит из Проксанола - 268, Пропиленгликоля и Макрогола - 400 в соотношении 40:25:35.

3. Проведено экспериментальное исследование осмотической активности исследуемой суппозиторной основы от разных ПАВ и установлено, что полисорбат 80 максимально снижает осмотическую активность.

4. Изучены реологические свойства разработанных суппозиторий и обоснована температуры розлива суппозиторной массы в ПВХ формы.

5. Разработан оптимальный состав и рациональная технология получения ректальных суппозиторий для применения в проктологии.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны состав и технология ректальных суппозиториев для терапии проктологических заболеваний, где в качестве АФИ выбрано: сухие экстракты гамамелиса и иван-чая и местный анестетик – анестезин.

2. Проведен анализ фармацевтического рынка ректальных лекарственных средств и установлено преимущество препаратов иностранных производителей, что подчеркивает необходимость разработки новых ЛС для обеспечения больных доступными и эффективными ЛП.

3. Проведен комплекс органолептических, реологических, биофармацевтических, технологических исследований, благодаря которым выбран рациональный состав ректальных суппозиториев для применения в проктологии.

4. Обоснованы условия введения технологического процесса получения суппозиториев и составлена технологическая схема производства суппозиториев.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедов А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–86.
3. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74–78.
4. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв / Л. К. Кучина та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 15-19.
5. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних та ін. *Ліки України*. 2013. № 2(15). С. 16-18.
6. Давтян Л. П. Вивчення осмотичних властивостей осмотичних основ залежно від носія. *Фармацевтичний журнал*. 2003. № 3. С. 74-77.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «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.
8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 21.12.2023).

**10.** Дмитрієвський Д. І., Куцянн А. С., Гербіна Н. А. Обґрунтування температурного режиму виготовлення супозиторіїв з гліфазином. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 2. С. 74–79.

**11.** Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

**12.** Дроговоз С. М., Страшний В. В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту. Харків : Изд-во ХАИ, 2014. 450 с.

**13.** Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з амлодіпіном / Ал Зедан Фади та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2013. № 1 (76). С. 63-66.

**14.** Іфтодій А. Г., Козловська І. М., Білик О. В. Критерій ефективності лікування хворих на хронічні ускладнені анальні тріщини. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013. № 4(44). С. 22–25.

**15.** Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 21.12.2023).

**16.** Мнушко З. М., Півень О. П., Рахман М. С. Практикум з промислового маркетингу : навч. посіб. для ВНЗ / НФаУ. Харків : НФаУ, 2013. 228 с.

**17.** Олійник І. М., Феденько С. М., Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ректальних лікарських засобів, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 81-86.

**18.** Основи фармакогнозії і фітотерапії: навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.

**19.** Половко Н. П., Вишневська Л. І., Шпичак О. С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр. Х., 2017. С. 155 – 160.

- 20.** Саволюк С. І., Ігнатів І. М., Шуляренко О. В. Порівняльний аналіз степлерної гемороїдектомії та трансанальної гемороїдальної деартеризації. *Хірургія України*. 2017. 3(63). С. 78-83
- 21.** Салова В. Г., Козлова Ж. М., Одинцова Е. Б. Розробка оптимального складу дифільних композицій емульсійного типу для супозиторіїв з фітоекстрактами. *Хіміко-фармацевтичний журнал*. 2018. Т. 52, № 12. С. 34–38.
- 22.** Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов та ін. ; за ред. В. І. Чуєшова. Харків : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. 720 с.
- 23.** Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
- 24.** Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П.Черних, 2-е вид. Київ : «МОРІОН», 2010. 1632 с.
- 25.** Хірургічна гастроентерологія : навч. посіб. / М. П. Павловський та ін. Львів : “Кварт”, 2020. 432 с.
- 26.** Хірургія (факультетська) : підручник / М. П. Захараш та ін. Київ : Медицина, 2016. 656 с.
- 27.** Acheson A. G., Scholefield J. H. Management of haemorrhoids. *BMJ*. 2018. Vol. 336. P. 380-383.
- 28.** Chand M., Nash G. F., Dabbas N. The management of haemorrhoids. *Br J Hosp Med*. 2018. Vol. 69. P. 35-40.
- 29.** Conservative versus surgical treatment for chronic anal idiopathic ssure: a prospective randomized trial / M. Rosa et al. *Updates Surg*. 2013. № 65 (3). P. 197–200.
- 30.** Classifications and clinical assessment of haemorrhoids: the proctologist’s corner / A. Picciariello et al. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2021. Vol. 16(1). P. 10– 16.

- 31.** Elkotby Khalil, Kryklyva I. O., Sichkar A. A. Prospects for creation of suppositories based on medicinal plant raw materials for use in proctology. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 17-18.
- 32.** Hardy A., Chan C. L. H., Cohen C. R. G. The surgical management of haemorrhoids: a review. *Dig Surg*. 2015. Vol. 22. P. 26-33.
- 33.** Jacobs D. O. Hemorrhoids: what are the options in 2018? *Current opinion in gastroenterology*. 2018. Vol. 34(1). P. 46–49.
- 34.** Justification of surface-active substances choice in composition of suppositories for treatment of benign diseases of prostate gland / V. S. Zaychenko et al. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 6 (53). С. 4–8.
- 35.** Kaidar-Person O., Person B., Wexner S. D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. *J Am Coll Surg*. 2017. Vol. 204. P. 102-117.
- 36.** Staroselsky A., Nava-Ocampo A. A., Vohra S. Haemorrhoids in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2018. № 54. P. 189-90.
- 37.** Weyandt G. Proctology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017. Vol. 5. P. 503-519.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**