

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ НА
ВИВІЛЬНЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ З ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм20(4,10д)-03

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Тетяна КРЮКОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних
засобів, к. фарм. н., доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу з дитячий супозиторіїв.

Кваліфікаційна робота викладена на 67 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^х додатків. Список літератури містить 33 джерела. Робота ілюстрована 8^{ма} рисунками та 7^{ма} таблицями.

Ключові слова: супозиторії, технологія, екстемпоральний, супозиторна основа, біофармація, парацетамол.

ANNOTATION

Qualification work is devoted research on the influence of suppository base on the release of paracetamol from children's suppositories.

The qualification work is set out on 67 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and 3 appendixes. The bibliography contains 33 sources. The work is illustrated with 8 figures and 7 tables.

Key words: suppository, technology, extemporaneous, suppository base, biopharmaceutics, paracetamol.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ АФІ.....	8
1.1 Фармацевтичні чинники та їх вплив на біодоступність АФІ у супозиторіях.....	8
1.2 Порівняльний аналіз сучасних супозиторних основ.....	17
1.3 Характеристика парацетамолу як АФІ у складі дитячих супозиторіїв.....	22
Висновок до розділу 1.....	39
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
2.1 Об'єкти дослідження.....	30
2.2 Методи дослідження.....	30
Висновки до розділу 2.....	34
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ З ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ.....	35
3.1 Аналіз вітчизняного ринку супозиторіїв дитячих з парацетамолом.....	35
3.2 Обґрунтування складу та технології виготовлення зразків дитячих супозиторіїв на різних основах.....	42
3.3 Вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок	48
Висновок до розділу 3.....	51
ВИСНОВКИ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54
ДОДАТКИ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

АФС – Активна фармацевтична субстанція

ВНТ – Бутилгідрокситолуол

ГЕБ – Гематоенцефалічний бар'єр

ГЛБ – Гідрофільно-ліпофільний баланс

ПАР – Поверхнево-активні речовини

ПЕГ – Поліетиленгліколь

ПЕО – Поліетиленоксид

ЦОГ – Циклооксигеназа

ВСТУП

Актуальність. Діти, особливо молодшого віку, потребують особливих лікарських форм, які б забезпечували комфортне і безпечне введення препарату. Ректальні супозиторії є оптимальними для використання у малюків, особливо при неможливості перорального введення, зокрема через високу температуру, блювання або труднощі з проковтуванням таблеток.

Парацетамол широко застосовується у педіатрії завдяки ефективності та відносно низькому ризику побічних ефектів у рекомендованих дозах. Він є першим вибором для зниження температури та зменшення болю у дітей. Важливо, щоб парацетамол, вбудований у форму супозиторіїв, швидко і повноцінно вивільнявся, забезпечуючи необхідний терапевтичний ефект.

Супозиторні основи можуть мати значний вплив на швидкість і повноту вивільнення парацетамолу. Вони відрізняються за складом, температурою плавлення, рівнем гідрофільності або ліпофільності, що може впливати на час початку дії і тривалість терапевтичного ефекту.

Хоча існують дослідження, спрямовані на розробку та вивчення біодоступності супозиторіїв загалом, дані щодо дитячих лікарських форм залишаються обмеженими. Це підкреслює потребу в створенні дитячих супозиторіїв із максимально оптимізованими фармацевтичними характеристиками.

Відповідно до міжнародних вимог до лікарських засобів, важливо забезпечувати високу якість, безпеку та ефективність дитячих препаратів. Дослідження впливу супозиторної основи сприятиме підвищенню якості лікарських засобів та забезпечить належний терапевтичний ефект.

Тому дане дослідження спрямоване на підвищення терапевтичної ефективності педіатричних супозиторіїв, що містять парацетамол, шляхом оптимізації складу основи супозиторіїв, що є актуальним для фармації, в тому числі, практичної галузі.

Метою нашої роботи є дослідження впливу різних супозиторних основ на процес вивільнення парацетамолу з дитячих супозиторіїв з метою оптимізації складу лікарської форми для забезпечення максимальної ефективності та безпеки застосування в педіатричній практиці.

Завдання дослідження

Для успішного досягнення поставленої мети дослідження були сформульовані та визначені наступні основні **завдання**:

- Проаналізувати сучасні наукові публікації щодо дії супозиторних основ на біодоступність лікарських речовин.
- Визначити найчастіше використовувані основи для свічок в дитячих лікарських засобах та знайти оптимальну основу для дитячих супозиторіїв з парацетамолом.
- Провести аналіз впливу різних супозиторних основ на кінетику вивільнення парацетамолу.
- Зробити дослідження з вивчення впливу супозиторних основ на вивільнення парацетамолу з дитячих свічок.

Об'єкт дослідження. Лікарська форма (супозиторії) та компоненти, зокрема, основи, які визначають характер вивільнення активної речовини, зразки супозиторіїв з парацетамолом.

Предмет дослідження. Біофармацевтичні дослідження впливу різних типів супозиторних основ на швидкість та ступінь вивільнення парацетамолу з лікарської форми.

Методи дослідження. Комплексний підхід до вирішення поставлених задач передбачав органолептичний (візуальний огляд, колір, запах), біофармацевтичний (метод агарових пластинок), організаційно-економічний та статистичний спектр методів спрямованих на детальне дослідження впливу супозиторної основи на рівень вивільнення парацетамолу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати цього дослідження мають велике практичне значення для різних сторін:

фармацевтичної промисловості, медичної практики та, найголовніше, для здоров'я дітей. Вони можуть сприяти створенню більш ефективних і безпечних лікарських засобів для лікування дітей, що є актуальним завданням сучасної фармації.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати дослідження, представлені в кваліфікаційній роботі, були опубліковані 2 тез доповідей (див. Дод. Б, В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 67 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 3^х додатків. Список літератури містить 33 джерела. Робота ілюстрована 8^{ма} рисунками та 7^{ма} таблицями.

РОЗДІЛ 1

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ АФІ

1.1 Фармацевтичні чинники та їх вплив на біодоступність АФІ у супозиторіях

Супозиторії – це тверді лікарські форми, однодозові, які розм'якшуються (якщо ліпофільні) або розчиняються (якщо гідрофільні) при температурі тіла. Їхня ефективність залежить від багатьох фармацевтичних факторів, які визначають біодоступність активної речовини – від вибору основи до властивостей інгредієнта [9].

Вплив фармацевтичних факторів на тривалість та інтенсивність дії препарату можна поділити на п'ять основних груп:

1. *Основа супозиторіїв* є одним з важливих факторів, що впливає на біодоступність АФІ, оскільки від їх характеристик залежить процес вивільнення активних речовин. Основа може бути ліпофільною або гідрофільною, що визначає їх фізико-хімічні властивості. Також вірогідні поєднання двох типів основ у дифільні, але науковими дослідженнями доведено складність роботи з ними та гіршу біодоступність різних категорій речовин [15, 29].

Ліпофільні основи швидко розм'якшуються в порожнині прямої кишки. Це знижує ризик подразнення слизової оболонки, але може уповільнити всмоктування водорозчинних речовин. До таких основ можна віднести:

- Тверді жири, які використовуються для створення систем, що повільно розм'якшуються у ректальному або вагінальному середовищі. Вони забезпечують стабільність АФІ, але можуть обмежувати швидкість його вивільнення, особливо для гідрофільних речовин.
- Віск та парафін мають високу температуру плавлення і стійкі до окислення, але можуть викликати подразнення слизової оболонки.

Гідрофільні основи забезпечують швидке розчинення в ректальній або вагінальній порожнині завдяки своїй високій спорідненості до води. Вони дозволяють створювати лікарські форми, що ефективно вивільняють водорозчинні АФІ. До них відносяться:

- Поліетиленгліколі (ПЕГ або ПЕО) використовуються для водорозчинних сполук, забезпечуючи швидке та повне вивільнення активної речовини. Вони мають перевагу стабільності, але можуть викликати подразнення слизової оболонки та впливати на стабільність термолабільних компонентів внаслідок осмотичного тиску.
- Гліцерин-желатинові основи підходять для виготовлення швидкорозчинних супозиторіїв, однак вони вимагають точного контролю умов зберігання через можливість деградації та втрати ефективності. Частіше використовують для вагінальних супозиторіїв.

Ці основи добре підходять для водорозчинних АФІ, забезпечуючи їх стабільність і ефективність. Легко комбінуються з іншими допоміжними речовинами для регуляції швидкості вивільнення. Але можуть спричиняти подразнення слизової оболонки, особливо при високих концентраціях ПЕГ. Можливе повільне розчинення ліпофільних сполук, що потребує оптимізації складу. Вони вимагають точного контролю за вологістю під час зберігання, оскільки можуть вбирати вологу з повітря, що впливає на стабільність та текстуру супозиторіїв. Але, це можна вирішити правильним підбором первинного упакування.

Також важливою характеристикою основи є температура плавлення і гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), які безпосередньо впливають на фармакокінетичні властивості препарату [9-12, 16].

Початковий етап виділення активного фармацевтичного інгредієнту – розплавлення основи. Вона після плавлення починає взаємодіяти з місцевим середовищем (ректальний чи вагінальний виділенням, слизовою оболонкою) створюючи умови для розчинення чи дифузії речовин. Температура плавлення повинна відповідати температурі тіла (близько 35–37°C), щоб забезпечити

швидко дію, але в той же час не викликати передчасного розплавлення під час зберігання або використання. Важливо обрати основу з відповідною температурою плавлення. Чим вище температура плавлення основи, тим повільніше вона плавиться при температурі тіла. Це може уповільнити виділення активної фармацевтичної субстанції (АФС).

Гідрофільно-ліпофільний баланс визначає здатність основи взаємодіяти з водою або жировою фазою, що впливає на її сумісність з речовиною та слизовими оболонками. Ліпофільні основи сприяють тривалому вивільненню жиророзчинних речовин. Мають низьку спорідненість до водного середовища і уповільнюють поширення АФІ у ньому (наприклад, у ректальних виділеннях). Вони використовуються для місцевого дії, коли потрібен довгостроковий ефект. А гідрофільна основа сприяє вивільненню гідрофільних АФІ, оскільки основи швидко розчиняються у водному середовищі і використовуються для системної дії, особливо при лікуванні ректальних чи вагінальних інфекцій. Тоді високий рівень ГЛБ забезпечує кращу розчинність гідрофільних речовин і сприяє швидкому вивільненню, а низький рівень ГЛБ дозволяє створювати ліки з повільним і довгостроковим дією завдяки жиророзчинним речовинам.

2. *Тип введення супозиторіїв* впливає на фармакокінетичні властивості препарату, зокрема на його біодоступність. Це пов'язано з анатомічними і фізіологічними відмінностями між ректальними і вагінальними середовищами, специфікою їх кровопостачання, рН середовища, активністю ферментів і рівнем секреції [19, 20, 32].

Ректальне введення – один з найбільш поширених методів введення ліків у вигляді супозиторіїв. Переваги та обмеження визначаються будовою прямої кишки та її функціями: верхня гемороїдальна вена транспортує кров до портальної системи печінки (ефект першого проходження через печінку), а середня і нижня гемороїдальні вени відводять кров безпосередньо в нижню порожнисту вену, минаючи печінку; рН середовища має нейтральний (близько 7,0–7,4) або слабкокислий характер. Тому коли супозиторії вводяться в нижню

частину прямої кишки, частина лікарської субстанції минає печінку і потрапляє безпосередньо в системний кровотік. Це дозволяє підвищити біодоступність лікарських засобів, які активно метаболізуються, особливо в печінці. А якщо супозиторії розташовані у верхній частині прямої кишки, частина АФІ може метаболізуватися в печінці, знижуючи його біодоступність.

Пряма кишка має високий рівень кровопостачання, що забезпечує швидке всмоктування речовини в системний кровотік. Це особливо важливо для знеболюючих та жарознижуючих засобів. Також невелика кількість рідини в прямій кишці може обмежити розчинення деяких фармацевтичних субстанцій, особливо якщо основа супозиторію не є гідрофільною, а всмоктування при ректальному введенні залежить від ступеня наповненості кишечника і ступеня рухової активності.

Вагінальне введення використовується в основному для лікарських засобів місцевої дії і в деяких випадках системної дії. Для антисептиків, протигрибкових засобів, а також гормональних препаратів (наприклад, естрогенів) вагінальне введення дозволяє досягти високих місцевих концентрацій без ризику побічних ефектів. Особливості такого способу введення визначаються фізіологією піхви і її станом: венозна кров з піхви надходить в систему нижньої порожнистої вени, тобто минаючи печінку. Тому як і при ректальному введенні, вагінальне введення дозволяє обійти порталний кровообіг, що підтримує активність препаратів, які чутливі до ферментації в печінці. У жінок репродуктивного віку рН піхви кислий (4,0 – 4,5) через присутність молочної кислоти, що виробляється лактобактеріями, а у жінок у постменопаузі рН буде близьким до нейтрального (близько 6,0 – 7,0), що впливає на біодоступність, тому кисле середовище сприяє розчиненню слабких основ, але в той же час може перешкоджати розчиненню слабких кислот. Наявність слизу у вагінальному каналі забезпечує природне мастило, яке впливає на вивільнення і поширення активного інгредієнту. І тому препарат може бути видалений з піхви природним шляхом (очищення), особливо якщо використовуються свічки на жировій основі [26, 32].

3. *Активні фармацевтичні інгредієнти мають властивості, які впливають на їх вивільнення та всмоктування в організмі. До числа основних властивостей що впливають на біодоступність супозиторіїв, відносяться:*

- Розчинність (водорозчинні, жиророзчинні): один з важливих факторів, що визначають швидкість вивільнення. Фармацевтичні компоненти повинні мати достатню розчинність у вибраній основі, щоб ефективно вивільнятися при розчиненні основи. Ліпофільні (жиророзчинні) інгредієнти краще розчиняються в ліпофільних основах, що забезпечує більш повільне вивільнення і подовжену дію. Гідрофільні (водорозчинні) АФІ мають кращу абсорбцію, якщо вони знаходяться в гідрофільній основі, яка швидко розчиняється у водному середовищі ректальної або вагінальної області.
- Розмір частинок: при зменшенні розміру частинок шляхом мікронізації розчинність АФІ підвищується в міру збільшення площі поверхні, що контактує з біологічною рідиною. Це сприяє кращій біодоступності та більш рівномірному вивільненню активного інгредієнта. Рівномірний розподіл частинок лікувального інгредієнту в супозиторіях забезпечує рівномірність дозування, що дуже важливо для підтримки терапевтичного ефекту і виключення ризику передозування.
- Поліморфізм: кристалічна форма може впливати на розчинність і швидкість вивільнення активної речовини з супозиторіїв. Кристалічна форма, як правило, менш розчинна, але більш стабільна. Аморфна форма АФІ, на відміну від кристалічної, має кращу розчинність, що може сприяти підвищенню біодоступності, але вони менш стабільні і можуть зазнавати фізичних змін у процесі зберігання.
- Стабільність: АФІ у складі супозиторіїв повинні зберігати хімічну стабільність протягом усього терміну придатності. Деякі можуть взаємодіяти з основою або іншими компонентами, що призводить до їх розкладання. При фізичній стабільності АФІ повинні зберігати стабільність у кристалічній або аморфній формі при виготовленні та

зберіганні супозиторіїв. Фізичні зміни можуть вплинути на розчинність та біодоступність АФІ.

- Рівень іонізації: неіонізовані форми краще всмоктуються через біологічні мембрани, що підвищує їх біодоступність. Іонізована форма АФІ в меншій мірі проникає через мембрану, але може мати більш високу розчинність у водних середовищах, що може сприяти більш швидкому вивільненню з гідрофільної основи [12, 17, 29, 31, 32].

4. *Методи виготовлення супозиторіїв* – викачування (ручне формування), виливання у форми та пресування – мають суттєвий вплив на біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів. Від обраного методу залежить рівномірність розподілу речовини в основі, фізичні властивості кінцевого продукту, ступінь його однорідності та інші характеристики, що можуть впливати на вивільнення АФІ і, отже, на їхню біодоступність.

- Метод викачування передбачає ручне змішування основи і АФІ, після чого отриману масу ділять на необхідні дози і в ручну формують у вигляді супозиторіїв. Рівномірність розподілу АФІ може бути не точною, ніж механізованим методом. Це може призвести до коливань дозування та зменшити передбачуваність дії супозиторіїв. Через мінливість процесу змішування в ручну можливе утворення нерівномірної структури основи, що може вплинути на швидкість вивільнення препарату. Цей метод може бути ефективним для невеликих партій або спеціальних дозувань, коли потрібен індивідуальний підхід. Але може бути непередбачувана біодоступність через неоднорідність. Також він є енерго- та часозатратним, а утворювані супозиторії
- Метод виливання у форми є найбільш поширений при виготовленні супозиторіїв. Основу з рівномірно розподіленим АФІ нагрівають до рідкого стану і заливають в спеціальну форму. Після охолодження супозиторії витягують з форми. Завдяки рідкому стану маси на момент виливання розподіл діючої речовини є більш однорідним, що сприяє стабільному дозуванню і передбачуваній біодоступності. Цей метод

дозволяє точно контролювати температурний режим під час плавлення та охолодження, що забезпечує стабільність основи і рівномірне вивільнення АФІ. Під час виготовлення можливе додаткове подрібнення часток речовин, що сприяє більшій поверхні для контакту з середовищем і тим самим підвищуючи біодоступність. Але якщо охолодження виконується неправильно, можуть утворитися тріщини або дефекти у супозиторіях, що вплине на стабільність вивільнення.

- Спосіб пресування передбачає використання суміші основи і гранульованого або порошкоподібного продукту, який пресується під тиском у вигляді супозиторіїв. Цей спосіб не вимагає плавлення, що особливо важливо для термолабільних речовин. Супозиторії, отримані пресуванням, зазвичай мають більш щільну структуру, що може вплинути на швидкість вивільнення АФІ. Більш щільні супозиторії можуть розчинятися повільніше і уповільнювати вивільнення активних речовин. Цей метод дозволяє уникнути нагрівання, що зберігає активність термолабільних АФІ, тим самим зберігаючи їх ефективність і біодоступність. Але, важкість дозування та організації умов малої асептики призвело до відмови від використання цього методу. Також, для цього методу підходить лише масло какао, тоді як інші основи не підлягають пресуванню [13-15].

5. *Допоміжні речовини* можуть впливати на фізико-хімічні властивості супозиторіїв, швидкість розплавлення основи, ступінь вивільнення активних речовин і здатність всмоктуватися в організмі. Кожен тип допоміжних речовин має свої властивості, які по-різному впливають на біодоступність активного інгредієнта:

- Емульгатори використовуються для поліпшення змішування ліпофільних і гідрофільних компонентів в супозиторіях, що сприяє кращій біодоступності. Вони зменшують поверхневий натяг між гідрофільними та ліпофільними компонентами, утворюючи стабільну емульсію. Це полегшує вивільнення діючої речовини з основи, особливо

для ліпофільних речовин. При утворенні емульсії збільшується площа контакту між АФІ і слизовою оболонкою, що сприяє кращому всмоктуванню активної речовини. Наприклад полісорбат та лецитин часто додають до супозиторіїв як емульгатори, що сприяє швидшому та рівномірному вивільненню діючої речовини.

- Стабілізатори. Зберігають фізико-хімічні властивості лікарських засобів і забезпечують стабільність протягом усього терміну придатності. Вони відіграють важливу роль у формуванні та підтримці однорідності маси супозиторіїв, запобігаючи розшаруванню, кристалізації, розкладання – в результаті зберігання і впливу фізичних факторів, таких як температура і вологість. Допомагають підтримувати форму супозиторіїв, що важливо для контролю виділення АФІ. До прикладу – антиоксиданти, такі як бутилгідрокситолуол (ВНТ), запобігають окисленню ліпофільних кислот і зберігають їх біологічну активність.
- Солюбілізатори покращують розчинність ліпофільних речовин у водних середовищах, що підвищує їх біодоступність та ще сприяє їх всмоктуванню через слизову оболонку. Завдяки підвищеній розчинності фармацевтичного компонента – швидше вивільняється з основи супозиторія, що призводить до більш швидкого початку дії.
- Пластифікатори додаються для покращення фізичних властивостей основи, роблячи її більш гнучкою та еластичною. За допомогою нього регулюють текстуру, так як він впливає на механічні властивості супозиторіїв (в'язкість, твердість, температуру плавлення, пластичність) що може впливати на його розчинення при температурі тіла.
- Регулятори в'язкості забезпечують необхідну консистенцію супозиторіїв, впливають на швидкість плавлення і вивільнення лікарських речовин. Він може або уповільнити процес розчинення і подовжити дію препарату, але знизити швидкість вивільнення активної речовини, або може сприяти розчиненню і привести до швидкого настання терапевтичного ефекту, але з меншою тривалістю дії. Більш

висока в'язкість означає більш повільне вивільнення, а більш низька - більш швидке. Також впливає на рівномірність розподілу активної речовини в основі супозиторія. Деякі модифікатори в'язкості можуть стабілізувати фармацевтичні речовини та запобігати їх окисленню або розкладанню. Як приклад низькомолекулярні ПЕГ (ПЕГ-400, ПЕГ-600), які знижують в'язкість, роблять основу більш рідкою і полегшують плавлення і вивільнення лікарської речовини. Вони підходять для термолабільних препаратів, які вимагають плавлення при низьких температурах. А високомолекулярні ПЕГ (PEG-1500, PEG-4000) використовують для підвищення в'язкості, створюючи структуру, яка забезпечує пролонговане вивільнення активної речовини. Їх часто комбінують з низькомолекулярними ПЕГ для отримання оптимальної консистенції.

- рН-коректори підтримують оптимальний рівень рН середовища, в яку поміщена фармацевтична субстанція, що впливає на її стабільність і біодоступність. Вони забезпечують необхідне значення рН, яке може бути оптимальним для стабільності і розчинності фармацевтичних субстанцій. Зміна рН може впливати на ступінь іонізації фармацевтичної субстанції, що впливає на її проникнення через біологічну мембрану. Вони впливають на розчинність лікарського засобу у водній фазі, запобігають розкладанню лікарських речовин шляхом окислення або гідролізу та впливають на ступінь іонізації, яка впливає на проникнення через біологічну мембрану. Часто використовують бікарбонат натрію для створення лужного середовища. Це може бути корисно для фармацевтичних субстанцій, які більш стабільні в лужному середовищі. Чи лимонна кислота – для створення кислого середовища. Це корисно для речовин, які є більш стабільними в кислому середовищі.
- Осмотичні активатори сприяють швидкому розчиненню супозиторіїв після введення і прискорюють вивільнення лікарських речовин. Вода втягується в основу супозиторія, створюючи осмотичний градієнт, який

призводить до його розчинення. Вони можуть вплинути на цілісність вивільнення особливо погано розчинних речовин. Зазвичай використовують гліцерин для підвищення осмотичної активності і зволоження слизових оболонок.

- Поверхнево-активні речовини (ПАР) знижують поверхневий натяг і покращують змочування, диспергування і розчинення фармацевтичних субстанцій. Вони сприяють кращому контакту лікарських речовин з біологічними рідинами. Вони допомагають створювати емульсії, що підвищують біодоступність гідрофобних лікарських засобів. Вони також покращують розчинність гідрофобних фармацевтичних речовин і сприяють проникненню фармацевтичних речовин через біологічні мембрани. До прикладу полісорбати (Твін-20, твін-80), які використовуються в якості емульгаторів і сприяють рівномірному розподілу АФІ в основі та забезпечують покращене зволоження слизових оболонок [8, 17, 21, 27, 30, 31].

1.2 Порівняльний аналіз сучасних супозиторних основ

Основи для супозиторіїв є не тільки носіями активних фармацевтичних інгредієнтів, але і впливають на їх біодоступність, стабільність і терапевтичний ефект. В сучасному промисловому виробництві використовують різні основи, які різняться за своєю структурою та сумісністю з лікарською речовиною.

Супозиторні основи можна класифікувати за походженням:

- Природні – вони виготовляються на основі натуральних матеріалів, таких як жири і масла. Найбільш поширеними є супозиторії на основі масла какао, тваринні жири, віск бджолиний тощо. Такі супозиторії мають гарну біодоступність і добре розм'якшуються при температурі тіла.

Какао-масло (*Oleum Cacao*) є однією з найбільш поширених і традиційних ліпофільних основ, що використовуються при виготовленні супозиторіїв, завдяки своєму унікальному складу, натуральному походженню і властивостям. Його отримують методом холодного віджиму з насіння какао-

бобів (*Theobroma cacao*). Він плавиться при температурі 34-36°C і забезпечує плавлення основи при введенні в організм без ризику термічного пошкодження тканин та має кілька кристалічних форм, які впливають на температуру плавлення та стабільність. Найбільш стабільною формою є β -кристали. Масло какао володіє хорошою пластичністю і полегшує формування свічок. Воно добре переноситься організмом і не подразнює слизові оболонки прямої кишки чи піхви. За рахунок натурального походження має мінімум алергічних реакцій в порівнянні із синтетичними основами. Має хорошу сумісність з багатьма лікарськими речовинами, наприклад добре розчиняє багато ліпофільних речовин. Має приємний аромат та смак, адже це важливо для пацієнтів, особливо для дітей. Але є і недоліки такі як: перегрів основи в процесі виробництва що може призвести до утворення нестабільних кристалічних форм з нижчою температурою плавлення, що ускладнює її виготовлення чи в подальшому при неправильному зберіганні (в теплих умовах) вона може стати м'якою і деформованою, що може призвести до зміни консистенції супозиторіїв. Масло какао забезпечує ефективне розчинення ліпофільних активних речовин, що сприяє їх швидкому вивільненню і проникненню через біологічну мембрану. Біодоступність гідрофільних речовин обмежена через їх низьку розчинність у жиророзчинних основах. Щоб усунути цей недолік, часто використовують допоміжні речовини (наприклад емульгатори або суміші гідрофільних і ліпофільних основ). Через повільне розчинення основи вивільнення активного інгредієнта може бути продовжено, що корисно для препаратів тривалої дії. Незважаючи на появу нових синтетичних основ, масло какао залишається популярним варіантом для виготовлення супозиторіїв завдяки своїм перевагам. Воно широко використовується при виробництві супозиторіїв, що містять ліпофільні лікарські речовини, такі як: анальгетики (для полегшення болю при геморої, тріщинах заднього проходу), протизапальні препарати (для лікування запальних захворювань прямої кишки), спазмолітики (для зняття спазму гладкої мускулатури) [14-16].

- Синтетичні – в них використовуються синтетичні компоненти, такі як поліетиленоксид (ПЕО), поліакрилати, гліцериди та полімери. Синтетичні основи більш стабільні, ніж натуральні, і можуть контролювати вивільнення активних речовин.

Поліетиленоксид – один з найпоширеніших гідрофільних, синтетичних субстратів, що використовується у виробництві супозиторіїв. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям такі основи забезпечують контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів і мають значний вплив на біодоступність лікарських засобів.

Він є полімером етиленоксиду з повторюваним ланцюгом $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

Залежно від кількості мономерних ланок одержують полімери з різною молекулярною масою. Залежно від молекулярної маси, ПЕО може бути твердим, напівтвердим або навіть рідким, що робить його гнучким для формування супозиторіїв з різними характеристиками. Висока гідрофільність дозволяє основі добре змішуватися з водою, що корисно для вивільнення активної речовини у водному середовищі. Перевагами такої основи є термолабільність, тобто володіє більш високою температурою плавлення в порівнянні з жиророзчинними основами, що важливо для стабільності препарату при зберіганні в теплих кліматичних умовах; контрольоване вивільнення, тобто ПЕО може забезпечити контрольоване або довготривале вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, що корисно для підтримки стабільних концентрацій препарату в плазмі; сумісність з АФІ, поліетиленоксид сумісний з багатьма активними інгредієнтами, включаючи гідрофільні та ліпофільні сполуки; та біодоступність, завдяки своїй розчинності у воді ПЕО сприяє швидкому розчиненню супозиторіїв в ректальних умовах і забезпечує ефективне вивільнення активних речовин. Але при високих температурах може відбуватися термічне розкладання ПЕО. Також занадто високі концентрації поліетиленоксиду можуть подразнювати слизові оболонки прямої кишки. Завдяки гідрофільності, основа може поглинати вологу з навколишнього середовища, що може вплинути на

стабільність та біодоступність супозиторіїв. Часто до ПЕО додаються пластифікатори (наприклад гліцерин), які покращують гнучкість та механічні властивості супозиторіїв. А використання емульгаторів покращує розчинність гідрофобних АФІ. Така основа вважається відносно безпечною для використання в педіатричних препаратах при дотриманні правильного дозування.

- Напівсинтетичні – це комбінована основа, в якій поєднуються натуральні і синтетичні матеріали. Їх отримують шляхом модифікації природних жирів. Це найпоширеніша група основ у сучасній фармації. Наприклад твердий жир типу А, В, С.

Твердий жир типу А – це напівсинтетична основа для супозиторіїв, яка широко використовується у фармацевтичній промисловості завдяки своїм унікальним властивостям. Виробляється шляхом модифікації натуральних рослинних олій і жирів, зокрема кокосової та пальмової олії. Їх властивості забезпечують оптимальне вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта та сумісність з різними лікарськими засобами. Температура плавлення цієї основи знаходиться в діапазоні 33-35°C. Це забезпечує плавлення субстрату при температурі тіла, що є важливим при вивільненні діючої речовини після введення. Значення ГЛБ робить основу сумісною як з ліпофільними, так і з гідрофільними активними речовинами. Це забезпечує універсальне використання. Має низьку в'язкість у розплавленому стані, що полегшує виробництво супозиторіїв. Досягається рівномірний розподіл активного інгредієнту, навіть якщо використовуються нерозчинні речовини [16]. Твердий жир типу А характеризуються високою стійкістю до окислення, що знижує ризик утворення пероксидів і зберігає фармакологічні властивості. Також він стійкий до гідролізу і може зберігатися протягом тривалого часу. Висока стабільність під час виробництва робить його придатним для використання в автоматизованих лініях. Легке видалення готових супозиторіїв завдяки низькій адгезії до формувального матеріалу. Підходить для виробництва як ректальних, так і вагінальних супозиторіїв. Добре змішується

з іншими добавками, такими як віск, емульгатори та осмотичні активатори. Тверді ліпіди типу А менш схильні до окислення, але в умовах високої вологості і високих температур можуть відбуватися небажані зміни в структурі, що є недоліком. А ліпофільна природа основи може знизити швидкість вивільнення деяких гідрофільних речовин. Тому його універсальність, стабільність і можливість застосування в різних лікарських формах підвищує ефективність доставки активних фармацевтичних інгредієнтів і дозволяє розробляти безпечні та ефективні ліки для пацієнтів. Вітепсол – це напівсинтетична основа для супозиторіїв, розроблена на основі гідрогенізованих тригліцеридів жирних кислот, отриманих з натуральних рослинних жирів, зокрема кокосової або пальмової олії. Основа модифікована для досягнення стабільних характеристик, що відповідають вимогам фармацевтичної промисловості. Вітепсол випускається в різних варіантах, кожен з яких має свою власну температуру плавлення і може бути використаний для виготовлення різних типів супозиторіїв і для різних терапевтичних цілей. Вітепсол Н (Н15, Н35, Н45): ці типи вітепсолу мають температуру плавлення 31-37°C. Вони використовуються для виготовлення супозиторіїв, які плавляться при температурі тіла, що забезпечує швидке вивільнення активної речовини після введення. Н15 — температура плавлення 31°C; Н35 — температура плавлення 35°C; Н45 — температура плавлення 37°C. Ці типи часто використовуються в ректальних свічках, які забезпечують швидке вивільнення АФІ. Вітепсол S (S58, S 69): цей тип має температуру плавлення близько 38-40°C, зазвичай використовується в супозиторіях з більш тривалим часом вивільнення і ідеально підходить для лікування інфекційних та хронічних захворювань. Вітепсол W (W45, W60): цей різновид з більш високою температурою плавлення – до 60°C, використовуються в специфічних препаратах, де потрібно, щоб основа залишалась твердою при нормальній температурі і плавилась тільки під час введення, забезпечуючи повільне вивільнення інгредієнту. Має хорошу стабільність, тобто він стійкий до окислення і тривалого зберігання. Активний інгредієнт може бути рівномірно

розподілений в масі супозиторіїв, що забезпечує хорошу в'язкість. У натуральних жирах, наприклад, в какао-маслі, немає характерних поліморфних змін, що є ознакою стабільності. Підходить для супозиторіїв з різними типами АФІ: жарознижувальними, протизапальними, антибактеріальними і т. д. – характеризується універсальністю. При виробництві легко обробляється, та отримують однорідну масу. Однією з переваг є біосумісність, тобто не подразнює слизову оболонку прямої кишки чи піхви, що особливо важливо в педіатрії та гінекології. Також він є економічний, дешевший в порівнянні з іншими супозиторними основами. Але не підходить для гідрофільних АФІ, тому що через гідрофобності основи речовина водорозчинного типу може вивільнятися із затримкою. Ця основа має чутливість до перегріву, тобто при виробництві потрібно строгий температурний контроль. А при зберіганні (з часом) може стати твердим та жорстким [21, 32].

1.3 Характеристика парацетамолу як АФІ у складі дитячих супозиторіїв

Парацетамол є одним з найпоширеніших і найвідоміших анальгезивних та жарознижувальних засобів, який широко використовується в педіатрії завдяки своїй високій ефективності та відносно низькому рівню побічних ефектів. Однією з простих форм, в якій парацетамол застосовується у дітей, є супозиторії. Ця форма має численні переваги в порівнянні з іншими (розчини, таблетки, сиропи), зокрема для маленьких дітей. Його фізико-хімічні властивості важливі для вибору форми випуску, а також для забезпечення ефективності та безпеки препарату. Основними фізико-хімічними характеристиками парацетамолу є:

- Парацетамол (або ацетамінофен) – органічна сполука, що відноситься до класу ароматичних амінів. Та має молекулярну масу: 151.16 г/моль. Він має температуру плавлення 168-172 °С, що підтверджує його чистоту.
- Молекула парацетамолу має дві важливі функціональні групи: гідроксильну групу (-ОН) на ароматичному кільці, яка є слабкислою та

ацетамідна група ($-\text{CONH}_2$), яка є похідним аміду. Ця група надає молекулі полярності, але її розчинність у воді не така висока. Ці групи визначають можливі хімічні реакції парацетамолу, такі як окислення, гідроліз та взаємодія з іншими речовинами.

- Окислення гідроксильних груп відбувається під впливом сильного окислювача, такого як ферум (III) хлорид, з утворенням синьо-фіолетового забарвлення. Ця реакція лежить в основі якісного визначення парацетамолу.
- Ацетамідна група піддається гідролізу в певних умовах: у кислому середовищі ($\text{pH} < 2$) відбувається часткове руйнування зв'язків з утворенням п-амінофенолу. У лужному середовищі ($\text{pH} > 9$) гідроліз відбувається значно швидше, утворюючи аміни та оцтову кислоту. Це важливо при розробці лікарської форми, оскільки висока вологість і лужні допоміжні речовини можуть спричинити руйнування парацетамолу.
- Кристали парацетамолу належать до орторомбічної кристалічної системи. Таким чином він може утворювати поліморфи, які впливають на розчинність і біодоступність.
- Ця сполука утворює забарвлені комплекси з солями важких металів (ферум (III) хлорид, мідь (II) тощо). Використання цих реакцій лежить в основі аналітичного визначення парацетамолу у фармацевтичних препаратах.
- Парацетамол відносно стабільний при кімнатній температурі та в захищеному від світла місці; нагрівання вище 170°C може призвести до термічного розкладання з утворенням токсичних побічних продуктів (наприклад, фенолів та амінів). У присутності кисню та при високій вологості може відбуватися окислення до хінонів, що знижує ефективність препарату.

- Має стабільність у кислому середовищі, але може частково гідролізуватися при дуже низькому рН. У сильно лужному середовищі молекула може руйнуватися через розщеплення ацетамідних зв'язків. Ця чутливість до рН використовується для прогнозування стабільності в різних лікарських формах, таких як супозиторії, таблетки та розчини.
- Розчинність у воді: він має обмежену розчинність у воді, близько 14 мг/мл при температурі 25°C. З цієї причини парацетамол неможна застосовувати у високих концентраціях у водних розчинах без використання допоміжних речовин, таких як розчинники або стабілізатори.
- Розчинність в органічних розчинниках: парацетамол добре розчинний в органічних розчинниках, таких як етанол, ацетон, хлороформ, гліцерині. Це дозволяє використовувати його у різних фармацевтичних формах, таких як таблетки, свічки та сиропи [19, 20].

У супозиторіях парацетамол використовують разом з основою (гідрофільною або ліпофільною), такою як поліетиленгліколь або твердий жир. Фізико-хімічні властивості парацетамолу забезпечують рівномірний розподіл парацетамолу в основі та стабільне вивільнення. Можливість фізико-хімічних взаємодій між парацетамолом та основою слід враховувати при розробці рецептури, щоб уникнути зниження біодоступності внаслідок зв'язування активної речовини.

Ця сполука частково метаболізується в печінці до токсичного проміжного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну. За нормальних умов цей метаболіт детоксидується шляхом зв'язування з глутатіоном, але при передозуванні він утворюється в надлишку і спричиняє гепатотоксичність.

Парацетамол належить до класу неопіїдних анальгетиків та жарознижувальних засобів. Фармакологічні ефекти парацетамолу досягаються шляхом впливу на циклооксигеназний шлях синтезу простагландинів у центральній нервовій системі. Циклооксигеназа (ЦОГ) - це фермент, який

регулює перетворення арахідонової кислоти на простагландини, біологічно активні сполуки, що відіграють важливу роль у розвитку болю, лихоманки та запалення. Парацетамол селективно інгібує ЦОГ-2 у центральній нервовій системі. Його дія не поширюється на периферичні тканини, тому він не має вираженого протизапального ефекту. Пригнічення синтезу простагландинів у гіпоталамусі (центрі терморегуляції) знижує жар, але не впливає на нормальну температуру. Парацетамол не впливає на синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка і тому є менш агресивним для шлунково-кишкового тракту, ніж нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, ібупрофен). При дотриманні дозування та способу застосування ймовірність побічних ефектів дуже низька, тому він безпечний і для дітей.

Фармакокінетика включає процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму. Всмоктування: при застосуванні у вигляді ректальних супозиторіїв парацетамол всмоктується у нижній частині прямої кишки через венозне сплетіння, оминаючи «ефект першого проходження» через печінку. Швидкість абсорбції нижча, ніж при пероральному прийомі, але ефект триває довше. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1,5-2 години після введення супозиторіїв. Розподіл: парацетамол має низьку молекулярну масу і є ліпофільною речовиною, тому добре проникає в усі тканини організму, включаючи мозок. Ця речовина проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і чинить жарознижувальну аналгетичну дію [26, 27]. Основні шляхи метаболізму – у печінці: глюкуронізація (60%): зв'язується з глюкуроновою кислотою. Сульфатування (30%): зв'язується з сульфатами. Окислення (10%): утворюється токсичний метаболіт N-ацетил-п-бензохінонімін, який нейтралізується глутатіоном. У дітей молодшого віку сульфатування переважає над глюкуронізацією, внаслідок чого кількість токсичних метаболітів є низькою. Парацетамол та його метаболіти виводяться нирками. До 90-95% дози виводиться протягом 24 годин у вигляді метаболітів. Період напіввиведення: приблизно 2-3 години у дітей. Супозитотрії з парацетамолом

застосовують для симптоматичного лікування лихоманки: при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ), грипі та інших інфекціях. Та при легкому чи помірному болю: головний; зубний біль (під час прорізування зубів); посттравматичний та післяопераційний біль.

Дозування парацетамолу для дітей залежить від віку, ваги та лікарської форми, які наведені в таблиці 1.1. Рекомендована разова доза: 10–15 мг/кг маси тіла, а максимальна добова доза: до 60 мг/кг [19, 20].

Таблиця 1.1

Вага дитини	Разова доза (мг)	Максимальна добова доза (мг)	Кратність прийому
5-7 кг	80 мг	320 мг	До 4 разів на добу
8-10 кг	125 мг	500 мг	
11-16 кг	250 мг	1000 мг	
17-25 кг	500 мг	2000 мг	

Супозиторіїв з парацетамолом всмоктуються трохи повільніше, ніж інші лікарські форми, тому ефект починається через 30-60 хвилин, але триває довше.

Перевагами застосування супозиторіїв з парацетамолу у дітей є:

- Супозиторії є ідеальною лікарською формою при: блювоті; лихоманці, коли пацієнт не хоче їсти або приймати рідину; дисфагії (новонароджені та немовлята).
- Абсорбція повільна, але стабільна. Супозиторії парацетамолу всмоктуються повільніше, ніж пероральна форма, але мають більш тривалий ефект і їх краще застосовувати на ніч, оскільки він має пролонговану дію (до 6 годин).
- Існує менший ризик подразнення шлунково-кишкового тракту. Ректальне застосування є переважним для дітей зі слабким шлунком або

гастритом, оскільки парацетамол не має прямого контакту зі шлунково-кишковим трактом.

- У новонароджених та дітей віком до 12 років система цитохрому P450 недорозвинена, тому в метаболізмі парацетамолу переважають реакції глюкуронової кислоти та сульфатування, що знижує ризик утворення токсичного метаболіту N-ацетил-п-бензохінонейміну. Ці характеристики роблять парацетамол відносно безпечним для дітей, якщо не перевищувати дози.
- Контроль дозування. Супозиторії дозволяють точно дозувати діючу речовину, що особливо важливо в педіатричній практиці.
- Зручність для батьків: застосування супозиторіїв не потребує спеціальних навичок і батьки можуть легко виконувати вказівки лікаря.

Протипоказання для супозиторіїв з парацетамолом:

- Алергія на парацетамол або на допоміжні речовини, що входять до складу супозиторіїв. Окрім парацетамолу, супозиторії можуть містити жир або інші субстрати, які викликають алергічні реакції у дітей.
- Запальні захворювання прямої кишки або ануса. Наприклад, проктит, анальні тріщини та геморої є прямими протипоказаннями для ректального застосування, оскільки можуть спричинити подразнення слизової оболонки та кровотечу.
- Супозиторії не слід застосовувати дітям віком до 3 місяців або вагою менше 5 кг через ризик передозування чи відсутність дозувань для таких маленьких пацієнтів.
- Шлунково-кишкові розлади, які супроводжуються діареєю. При такому стані препарат швидко виводиться з організму, що знижує ефективність супозиторій.

Якщо застосовувати у разі запалення прямої кишки чи при недотриманні правил гігієни при застосуванні супозиторіїв чи передозування або застосування супозиторіїв без урахування віку та ваги дитини, то можливі

побічні ефекти такі як: подразнення слизової оболонки прямої кишки, це може проявлятися відчуттям печіння після введення супозиторія або дискомфортом у дитини. Рідко може виникнути кровотеча через травматичне введення або місцеве подразнення. Можливі алергічні реакції: висип, свербіж, дуже рідко анафілактичний шок. При передозуванні або тривалому застосуванні, може розвинутися гепатотоксичність. Рідко, аже можуть виникати анемія та тромбоцитопенія – якщо порушується кровотворення [4, 9, 10, 12].

Супозиторії є специфічною лікарською формою, і їх ефективність залежить не тільки від складу, але й від правильних умов зберігання. Порушення цих умов може значно знизити ефективність діючої речовини (парацетамолу) або навіть зробити супозиторій непридатним для використання. Однією з ключових вимог при зберіганні супозиторіїв є дотримання температурного режиму, який становить 8-15°C. Порушення цього режиму може призвести до таких проблем:

- При підвищенні температури: супозиторії починають розм'якшуватися, що ускладнює їх введення. Втрачається їх стабільна форма, що може спричинити нерівномірний розподіл діючої речовини в основі. Може утворитися осад або розшарування основи, що призводить до зниження ефективності препарату.
- При заморожуванні (нижче 0°C): утворюються мікротріщини у структурі супозиторія і перешкоджають рівномірному вивільненню парацетамолу. Структура жирових основ може бути порушена, що впливає на швидкість розчинення супозиторія у прямій кишці.
- Висока вологість може негативно вплинути на стабільність супозиторіїв. Деякі оболонки супозиторіїв, наприклад желатинові суміші притягують вологу, яка може розм'якшити і прилипнути до упаковки. Волога може прискорити гідроліз парацетамолу і знизити терапевтичну ефективність.
- Парацетамол є відносно стабільною сполукою, але тривалий вплив прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання

може спричинити: зміну кольору супозиторія (жовтуватий або коричневий відтінок), що вказує на можливе розкладання активної речовини. Може відбутися поступове прогресуюче руйнування основи супозиторія, особливо якщо вона містить світлочутливі компоненти. Втрачаєть ефективність та біодоступність внаслідок фотоокислення парацетамолу.

- Контакт з киснем може спричинити окислення жиру, який використовується як основа для супозиторіїв. Це призводить до появи неприємного запаху (пригірклість) і зниження стабільності продукту. При відкритті супозиторії можуть швидко втратити форму і забруднитися пилом і бактеріями.
- Правильне пакування відіграє важливу роль у захисті супозиторіїв від зовнішніх впливів. Окремі блістери захищають від вологи, світла та повітря. Ідеально підходять для тривалого зберігання. Картонна коробка: слугує додатковим бар'єром для захисту від механічних пошкоджень. Поліетиленова або алюмінієва плівка: мінімізує контакт з киснем і вологою [21, 26, 27, 32].

Висновки до розділу 1

1. Наведено чинники які впливають на біодоступність АФІ у супозиторіях. Зокрема, описано характеристики супозиторних основ, тип введення, (ректальне, вагінальне), властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, методи виготовлення свічок (викачування, виливання та пресування).

2. Порівняно супозиторні основи. Їх вибір залежить від властивостей активного фармацевтичного інгредієнта, терапевтичної мети та умов виробництва.

3. Охарактеризовано парацетамол у дитячих супозиторіях, як анальгетик та антипіретик: фізико-хімічні властивості, фармакологію, фармакокінетику, дозування, переваги, протипоказання та умови зберігання.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

При дослідженні фармацевтичного ринку ЛП на основі парацетамолу об'єктом виступив існуючий асортимент, наведений у Державному реєстрі лікарських засобів України [3, 18].

Парацетамол (ДФУ 1 вид., Т. 1, с. 432)

Білий кристалічний порошок без запаху.

Вода очищена (ДФУ2.2, с. 129-131) – безбарвна, прозора рідина, без запаху та смаку, рН 5,0 - 7,0. Використовується як розчинник.

Масло какао (USP32–NF27, р. 1207) (Butyrum Cacao) – світло-жовта тверда маса з характерним приємним запахом шоколаду, гідрофобна супозиторна основа.

Поліетиленоксидна основа (EuPhr 01/2005:1444) – біла тверда маса зі слабким специфічним запахом, гідрофільна супозиторна основа з високим осмотичним тиском.

Твердий жир кондитерський типу А (ДФУ 1 вид., с. 453) – біла крихка воскоподібна маса зі слабким специфічним запахом, гідрофобна супозиторна основа.

Розчин заліза (III) хлориду Р (ДФУ 2 вид., Т. 3, с. 1, розділ Реактиви) – 10% водний розчин, прозора рідина насиченого помаранчевого кольору.

Усі АФІ, екціпієнти та реактиви, що використовувались, відповідали вимогам відповідної нормативної документації та мали належний термін придатності [1, 2, 22-25].

2.2 Методи дослідження

Розробка методології є невід'ємною частиною наукового дослідження. Ретельне теоретичне обґрунтування та покрокова розробка алгоритму проведення дослідження дозволяє побудувати план, розрахувати необхідні матеріали та субстанції та оцінити можливі ризики та критичні параметри, що потребують особливої уваги.

Планування наукового біофармацевтичного дослідження з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення АФІ на прикладі дитячих супозиторіїв з парацетамолом розпочали з вибору раціонального методу дослідження (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Дерево рішень з вибору раціонального методу дослідження

Зазначеним вимогам найкраще відповідає метод агарових пластинок, який ґрунтується на кольоровій реакції АФІ, що дозволяє оцінити ступінь його вивільнення.

Для парацетамолу відомі наступні кольорові реакції ідентифікації:

1. 0,05 г препарату збовтують з 5 мл води та додають 2-3 краплі розчину заліза (III) хлориду; з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

2. До 0,05 г препарату додають 2 мл хлороводневої кислоти розведеної, кип'ятять протягом 1 – 2 хвилин, охолоджують і додають 1 краплю розчину калію біхромату; з'являється фіолетове фарбування, що не переходить червоне.

3. 0,1 г препарату обережно кип'ятять з 2 мл сірчаної кислоти розведеної протягом 2 хвилин, з'являється запах оцтової кислоти.

4. Близько 20 мг препарату кип'ятять з 3 мл хлороводневої кислоти розведеної протягом 2 - 3 хвилин, охолоджують і додають 2 - 3 краплі розчин натрію нітриту. Отриманий розчин додають краплями до 2 мл лужного розчину β -нафтола; з'являється червоне фарбування.

5. 0,1 г препарату збовтують з 2 мл води та додають 1 мл розчину натрію гідроксиду. Потім додають 3 мл свіжоприготовленого діазореактиву, з'являється червоне фарбування.

Реакції 2-4 потребують кип'ятіння, що не є можливим при роботі у рамках методу агарових пластинок. Реакція 5 потребує введення натрію гідроксиду для створення лужного середовища, а потім використання реактиву, що є складним при заливці агарового гелю. Тому, найбільш раціональною кольоровою реакцією ідентифікації для вивчення ступеня вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок є реакція 1 [28].

Методика виготовлення гелю та агарових пластинок

Агаровий гель 10% концентрації готують у попередньо старованому скляному допоміжному контейнері з кришкою, що щільно закривається. Подрібнений агар заливають дистильованою водою очищеною і залишають на 30 хв для набухання. Агар, що набух, нагрівають до кипіння, за необхідності доводять до маси.

Виготовлений таким чином агаровий гель розливають в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна (діаметр 98-100 мм, висота 20 мм), які розставляють на столі, який попередньо вивіряють за горизонтальним рівнем. Агар розливають в чашки двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на її поверхню в кожную чашку поміщають 3 металевих, скляних або пластикових циліндри (діаметром 8 мм і висотою до 10 мм) і заливають другий шар агарового гелю, попередньо додавши 5 % реактиву (10% розчин заліза III хлориду). Після застигання циліндри обережно виймають. В

утворені лунки поміщають зразки супозиторіїв. Зразки супозиторіїв попередньо дрібнять для рівномірного внесення у лунки.

Зовнішній вигляд

Оцінку супозиторіїв проводили відповідно до їх органолептичних показників: кольору, запаху, поверхні тощо.

Зовнішній вигляд отриманих супозиторіїв оцінювали згідно загальної статті на лікарську форму «Лікарські засоби для ректального застосування» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1094).

Середня вага супозиторіїв

Визначення середньої маси супозиторіїв проводили згідно з ДФУ, вид. 2, розділ 2.9.5. Кожну одиницю зважували окремо, а потім розраховували середню масу. Відхилення повинно бути не більше $\pm 5\%$.

Однорідність

Визначення однорідності супозиторіїв контролювали візуально відповідно до загальноприйнятої статті «Лікарські засоби для ректального застосування» ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1094. У масі супозиторію не повинно бути плям, допускається наявність повітряного стрижня або воронки. Дослідження проводили для кожної серії виготовлених супозиторіїв.

Економічний аналіз

При проведенні аналізу ринку користувались загальновідомими методами математичного та статистичного аналізу [5-7].

Статистичний аналіз результатів дослідження (ДФУ 2.1., розділ 5.3).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1, розділ 5.3.

Висновки до розділу 2

1. Описано об'єкти дослідження, що використовувалися в експериментальній частині роботи з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу з дитячих супозиторіїв, зокрема властивості діючої та допоміжних речовин.

2. Вибрані і описані методи та умови проведення економічних, фармакотехнологічних і статистичних тестів, що використовуються в експериментальній частині.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ З ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ

3.1 Аналіз вітчизняного ринку супозиторіїв дитячих з парацетамолом

Лікарські засоби з парацетамолом, в якості основного компонента, є одними з найпоширеніших в педіатричній практиці для лікування лихоманки та болю у дітей. Особливої уваги заслуговують супозиторії, які є зручною лікарською формою для дітей молодшого віку, оскільки забезпечують швидке всмоктування діючої речовини, мінімізують можливість виникнення побічних ефектів з боку травної системи та зручні для застосування в ситуаціях, коли пероральний прийом неможливий. Метою даного розділу є аналіз вітчизняного ринку дитячих супозиторіїв з парацетамолом, визначення асортименту, дозових характеристик, форми випуску та аналіз доступності в різних вікових групах дітей.

За АТС – класифікацією свічки з парацетамолом відноситься до N02BE01 групи. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на грудень 2024 року, група N02BE01 представлена лікарськими засобами, наведеними в таблиці 3.1.

Розподіл досліджуваного асортименту за походженням країни-виробника наведено на рис. 3.1. Зокрема, на вітчизняному фармацевтичному ринку супозиторіїв з парацетамолом є засоби українського та французького походження, тоді як препаратів, що виробляються іншими країнами ЄС або США наразі на ринку не має.

Таблиця 3.1

Препарати групи N02BE01

№ РП	Термін дії з/по	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
1	2	3	4	5	6
UA/13185/01/01	необмежений з 01.12.2016	ПАРАЦЕТАМОЛ супозиторії ректальні по 80 мг, по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій ректальний містить 80 мг парацетамолу	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна	ТОВ "КОРПОРАЦІЯ "ЗДОРОВ'Я", Україна
UA/13185/01/02	необмежений з 01.12.2016	ПАРАЦЕТАМОЛ супозиторії ректальні по 150 мг, по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій ректальний містить 150 мг парацетамолу	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна	ТОВАРИСТВО ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КОРПОРАЦІЯ "ЗДОРОВ'Я", Україна

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
UA/5237/03/01	необмежений з 17.11.2017	ЕФЕРАЛГАН супозиторії ректальні по 80 мг по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	1 супозиторій ректальний містить 80 мг парацетамолу	УПСА САС, Франція	УПСА САС, Франція
UA/5237/03/02	необмежений з 17.11.2017	ЕФЕРАЛГАН супозиторії ректальні по 150 мг по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	1 супозиторій ректальний містить 150 мг парацетамолу	УПСА САС, Франція	УПСА САС, Франція

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
UA/5237/03/03	необмежений з 17.11.2017	ЕФЕРАЛГАН супозиторії ректальні по 300 мг по 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	1 супозиторій ректальний містить 300 мг парацетамолу	УПСА САС, Франція	УПСА САС, Франція
UA/5984/01/01	необмежений з 04.07.2017	ПАРАЦЕТАМОЛ супозиторії ректальні по 0,08 г; по 5 супозиторіїв у стріпі, по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій містить парацетамолу 80 мг	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна

Закінчення табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
UA/5984/01/02	необмежений з 04.07.2017	ПАРАЦЕТАМОЛ супозиторії ректальні по 0,17 г; по 5 супозиторіїв у стрипі, по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій містить парацетамолу 170 мг	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна
UA/5984/01/03	необмежений з 04.07.2017	ПАРАЦЕТАМОЛ супозиторії ректальні по 0,33 г; по 5 супозиторіїв у стрипі, по 2 стрипи в пачці з картону	1 супозиторій містить парацетамолу 330 мг	ПАТ "Монфарм", Україна	ПАТ "Монфарм", Україна

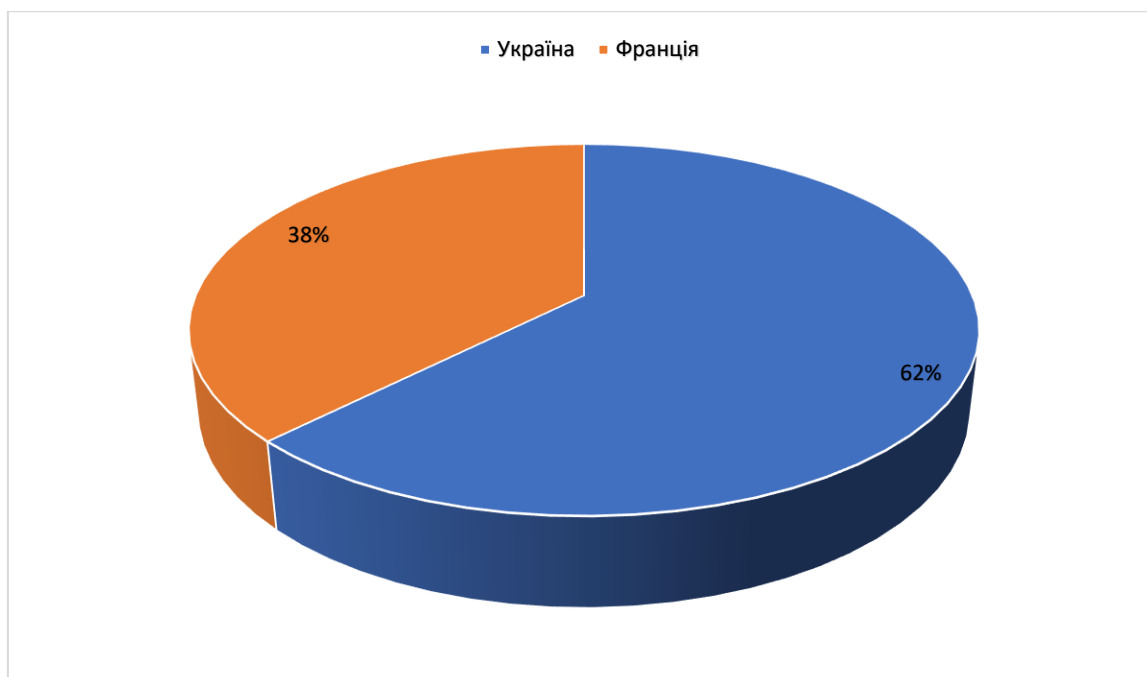


Рис. 3.1 Доля препаратів українського та французького походження

З табл. 3.1 та рис. 3.1 можна проаналізувати що:

1. Виробник: З восьми препаратів, зареєстрованих у групі N02BE01, більшість супозиторіїв виробляється в Україні (5 препаратів, 62%), а три препарати (38%) виробляються у Франції компанією УПСА САС під торговою маркою Ефералган.

2. Дозування: український виробник пропонує супозиторії по 80 мг, 150 мг, 170 мг та 330 мг, що забезпечує широкий вибір для різних вікових груп. Французька продукція випускається у дозах 80 мг, 150 мг та 300 мг відповідно до міжнародних стандартів.

3. Особливості упаковки: виробники в Україні використовують для пакування супозиторіїв стрипи, які є доступними за ціною. Французькі супозиторії пакують у блістерну упаковку, що робить продукт більш герметичним і довговічним.

4. Тенденція: Україна демонструє лідерство у виробництві доступних лікарських засобів на рівні громади. Французькі препарати відрізняються стандартизованим дозуванням та сучасним пакуванням.

Таблиця 3.2

**Дослідження цінових пропозицій на лікарські засоби групи N02BE01 у
Харкові та Харківській області станом на грудень 2024**

Назва препарату	Мінімальна ціна, грн	Максимальна ціна, грн	Кількість пропозицій
Парацетамол супоз. 0,33 г (Монфарм)	46.22	62.49	202
Парацетамол супоз. 0,17 г (Монфарм)	38.25	58.60	191
Парацетамол супоз. 0,08 г (Монфарм)	30.90	37.82	81
Парацетамол супоз. 150 мг (Фармекс груп)	33.10	39.49	49
Парацетамол супоз. 80 мг (Фармекс груп)	28.35	34.00	71
Ефералган 150 мг (УПСА)	94.38	155.74	395
Ефералган 80 мг (УПСА)	-	-	-

Дослідження по ціновим пропозиціям проводилося за допомогою даних сайту <https://tabletki.ua/> і занесені до таблиці 3.2. З цієї таблиці видно, що супозиторії виробництва «Монфарм» та «Фармекс Груп» мають найбільш доступні ціни. А французький препарат «Ефералган» має високі ціни, це пояснюється імпортом виробництвом та репутацією бренду.

Проаналізувавши можна дійти висновку, що на ринку супозиторіїв з парацетамолом домінують вітчизняні виробники завдяки широкому асортименту та є більш доступними, що робить їх привабливими для широкого кола споживачів.. Французька продукція є конкурентоспроможною завдяки високій якості упаковки та довірі до бренду «Ефералган», вони займають преміальний сегмент, орієнтуючись на покупців, які цінують європейську

якість. Ринок добре збалансований між потребами різних вікових груп і є можливості для подальшого розширення асортименту продукції.

3.2 Обґрунтування складу та технології виготовлення зразків дитячих супозиторіїв на різних основах

Першим нашої роботи було виготовлення зразків супозиторіїв з парацетамолом. Зразки супозиторіїв виготовляли з використанням багаторазової силіконової форми.

Калібрування силіконової форми для виливання супозиторіїв багаторазового використання (рис. 3.2) проводили за допомогою основи твердий жир типу А [33].



Рис. 3.2 Силіконова форма для виливання супозиторіїв багаторазового використання

Супозиторну основу плавили та розливали у форму, яку ставили у холодильник на 15-20 хв для застигання супозиторіїв. Отримані супозиторії зважували та статистично визначали середню масу супозиторіїв. Дослідження проводили для 3х серій по 10 супозиторіїв, адже форма розрахована на отримання 10 супозиторіїв. Отримані результати наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Маса супозиторіїв на основі твердий жир кондитерський типу А

№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г
1	1,54	11	1,56	21	1,60
2	1,60	12	1,55	22	1,56
3	1,56	13	1,54	23	1,56
4	1,56	14	1,58	24	1,55
5	1,55	15	1,54	25	1,54
6	1,54	16	1,55	26	1,55
7	1,58	17	1,54	27	1,54
8	1,54	18	1,54	28	1,54
9	1,55	19	1,55	29	1,56
10	1,56	20	1,57	30	1,55

Отримані супозиторії білого кольору, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні вкраплення та повітряні порожнини (рис. 3.3).



Рис. 3.3 Супозиторії на основі твердий жир кондитерський типу А

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом Монцевичюте-Эрингене. Похибка середніх арифметичних обчислюють за формулою :

$$m_{\text{пох}} = \pm Sa \times k,$$

де m – похибка середнього арифметичного середньої маси супозиторіїв;

S – сума;

a – абсолютне числове значення відхилень від середньої маси без урахування знаків плюс та мінус;

k - величина, яка залежить від кількості варіантів, тобто кількість дослідів (n) для кожного зразка, у нашому випадку вона дорівнює 0,29004.

$$m_{\text{середнє}} = \sum m_{\text{суп1-30}} / 30 = 1,55$$

$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,56 = -0,01$	$1,55 - 1,60 = -0,05$
$1,55 - 1,60 = -0,05$	$1,55 - 1,55 = 0$	$1,55 - 1,56 = -0,01$
$1,55 - 1,56 = -0,01$	$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,56 = -0,01$
$1,55 - 1,56 = -0,01$	$1,55 - 1,58 = -0,02$	$1,55 - 1,55 = 0$
$1,55 - 1,55 = 0$	$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,54 = 0,01$
$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,55 = 0$	$1,55 - 1,55 = 0$
$1,55 - 1,58 = -0,03$	$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,54 = 0,01$
$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,54 = 0,01$	$1,55 - 1,54 = 0,01$
$1,55 - 1,55 = 0$	$1,55 - 1,55 = 0$	$1,55 - 1,56 = -0,01$
$1,55 - 1,56 = -0,01$	$1,55 - 1,57 = -0,02$	$1,55 - 1,55 = 0$

$$a = \sum |m_{\text{сер}} - m_{\text{суп}}| = 0,34$$

$$m = 0,34 \times 0,29004 = 0,098$$

$$m_{\text{пох}} = 1,55 \pm 0,098 \text{ (г)}$$

Встановлено, що силіконова форма для виливання супозиторіїв багаторазового використання дає супозиторії масою 1,55 г з похибкою $\pm 0,098$ г.

Наступним етапом роботи були розрахунки необхідної кількості супозиторних основ та АФІ.

Разова доза парацетамолу, що рекомендується, становить 10-15 мг/кг маси тіла дитини. Препарат використовується 3-4 рази на день з інтервалом 4-6 годин. Максимальна добова доза – не більше 60 мг/кг маси тіла дитини. Препарат застосовують ректально (вводять у пряму кишку).

Ректальні супозиторії по 80 мг застосовують дітям приблизно від 3 до 4 місяців, коли маса тіла дитини становить від 4 до 6 кг. Застосовують від 3 до 4 супозиторіїв на добу з інтервалом між введенням 6 годин, залежно від маси тіла дитини з розрахунку 60 мг/кг/добу.

Отже, нами була обрана дозі 80 мг на 1 супозиторій.

Встановлено, що силіконова форма для виливання супозиторіїв багаторазового використання дає супозиторії на жировій основі масою 1,55 г з похибкою $\pm 0,098$ г. При введенні 80 мг на 1 супозиторій, кількість АФІ становить 5,3% вмісту, отже, треба врахувати коефіцієнт заміщення.

Для парацетамолу відсутні дані щодо значення коефіцієнту заміщення по жировій основі, тому його було визначено експериментально.

Методика дослідження полягає в наступному: з розплавленої основи без додавання лікарських речовин методом виливання одержують 30 супозиторіїв та зважують. Потім готують 30 супозиторіїв із лікарськими речовинами. Для цього у ступці ретельно розтирають необхідну за прописом кількість лікарських речовин і змішують приблизно з 80% розрахованої розплавленої основи та рівномірно розливають у ту саму форму. Після цього гнізда форми заповнюють розплавленою основою (20%), що залишилася, надлишки якої акуратно знімають шпателем і форму з супозиторіями поміщають в холодильник на 10-15 хвилин. Застиглі супозиторії в кількості 30 штук

зважають на тих же вагах. Фактор заміщення F розраховують за такою формулою:

$$F = \frac{P - Q}{A} + 1,$$

де P – маса 30 супозиторіїв без лікарських речовин, г;

Q – маса 30 супозиторіїв з лікарськими речовинами, г;

A – загальна маса лікарських речовин, що містяться в 30 супозиторіях, г.

Дослідження проводили з використанням основи твердий жир кондитерський типу А. Маса супозиторіїв на основі твердий жир без введення АФІ наведено у табл. 3.1 вище.

Для отримання 30 супозиторіїв з парацетамолом по 80 мг кожний, необхідна кількість АФІ складає 2,4 г.

Маса супозиторіїв на основі твердий жир з додаванням розрахованої кількості парацетамолу наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Маса супозиторіїв з парацетамолом на основі твердий жир
кондитерський типу А**

№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г
1	1,58	11	1,57	21	1,58
2	1,57	12	1,60	22	1,57
3	1,58	13	1,57	23	1,62
4	1,59	14	1,62	24	1,58
5	1,60	15	1,58	25	1,59
6	1,57	16	1,58	26	1,57
7	1,62	17	1,57	27	1,58
8	1,58	18	1,58	28	1,57
9	1,59	19	1,59	29	1,58
10	1,57	20	1,60	30	1,59

$$F = \frac{46,65 - 47,54}{2,4} + 1 = 0,63$$

Таким чином, фактор заміщення парацетамолу по жировій основі складає 0,63.

В якості досліджуваних супозиторних основ було обрано твердий жир кондитерський типу А, масло какао та ПЕО-основа (9:1). Парацетамол вводили до складу основ за суспензійним типом, подрібнюючи за правилом Дерягіна спочатку у сухому вигляді, а потім з частиною підпавленої основи. Розрахунки наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Розрахунки для виготовлення зразків супозиторіїв з парацетамолом
на 10 супозиторіїв**

Інгредієнт	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
Парацетамол	$0,08 \cdot 10 = 0,8$	$0,08 \cdot 10 = 0,8$	$0,08 \cdot 10 = 0,8$
Масло какао	$1,55 \cdot 10 - (0,8 \cdot 0,63) =$ $14,99 \approx 15,0$	-	-
Твердий жир	-	$1,55 \cdot 10 - (0,8 \cdot 0,63) =$ $14,99 \approx 15,0$	-
ПЕО-основа	-	-	$1,55 \cdot 10 - (0,8 \cdot 0,63) =$ $14,99 \approx 15,0$ $15,0 \cdot 1,21 = 18,15$

Зразок 1: отримані супозиторії жовтого кольору, з приємним запахом масла какао, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні вкраплення та повітряні порожнини (рис. 3.4а).

Зразок 2: отримані супозиторії білого кольору, зі специфічним запахом, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні вкраплення та повітряні порожнини (рис. 3.4б).

Зразок 3: отримані супозиторії білого кольору, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні вкраплення та повітряні порожнини (рис. 3.4в).

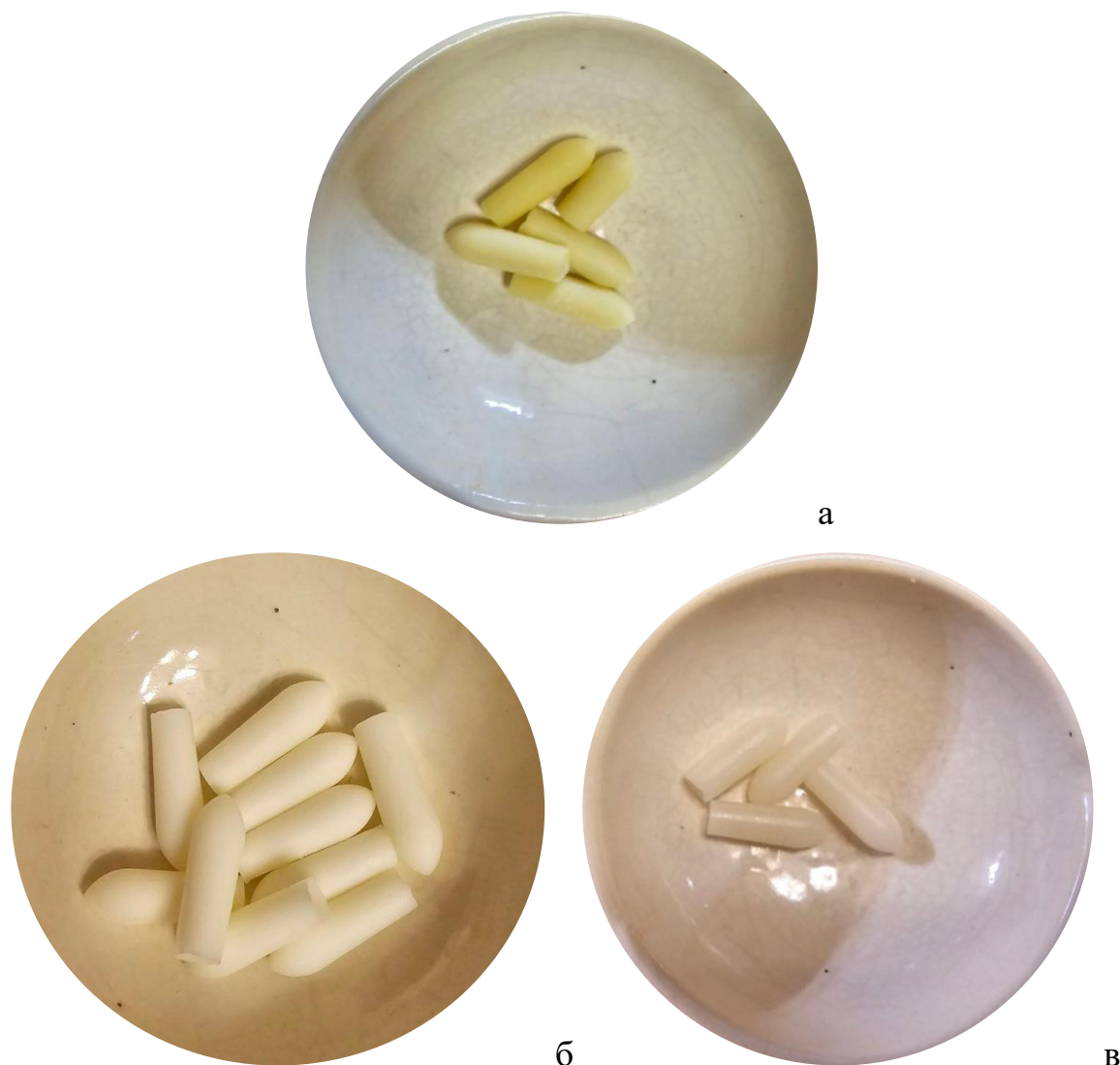


Рис. 3.4 Зразки супозиторіїв з парацетамолом на основі: а – масло какао, б – твердий жир, в – ПЕО

3.3 Вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок

Для вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу був обраний метод агарових пластинок. Методику описано у розділі 2.

Спочатку нами були підготовлені чашки Петрі (рис. 3.5). Для кожного зразка – по 3 чашки Петрі, по 3 лунки у кожній.

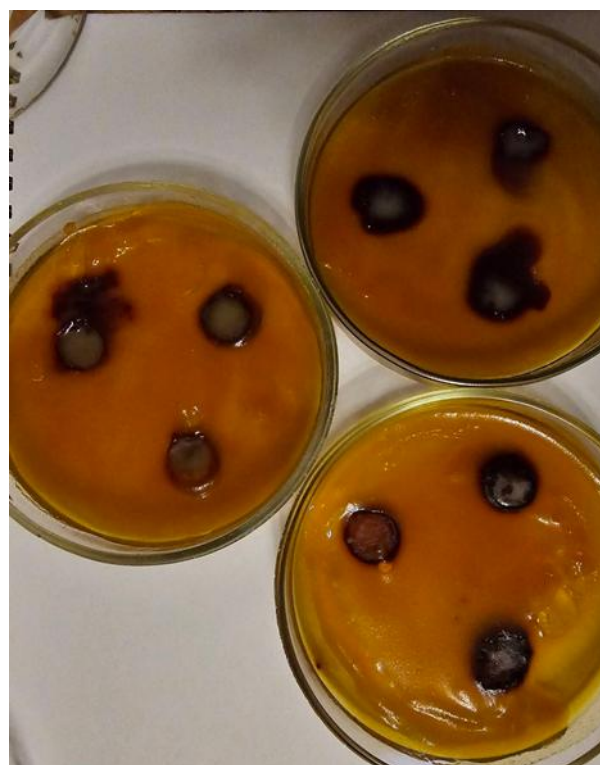


Рис. 3.5. Чашка Петрі з внесеним реактиву залізу III хлориду.

Ступінь вивільнення парацетамолу встановлювали, вимірюючи діаметр забарвленої зони (рис. 3.6).



а



б

Рис. 3.6. Чашка Петрі з внесеними зразками: а – одразу після внесення, б – через 30 хв витримки у термостаті при температурі $36,0 \pm 1,0$ °С

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом Монцевичюте-Эрингене (методика описана у розділі 3.2). Результати наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Діаметр забарвленої зони зразків супозиторіїв*

Зразок	Діаметр забарвленої зони, см					
	30 хв	1 год	2 год	3 год	4 год.	24 год
1	1,50 $\pm 0,00174$	1,96 $\pm 0,00145$	2,06 $\pm 0,00174$	2,11 $\pm 0,00203$	2,50 $\pm 0,00174$	3,36 $\pm 0,00203$
2	1,76 $\pm 0,00203$	2,00 $\pm 0,00203$	2,70 $\pm 0,00174$	2,74 $\pm 0,00174$	2,87 $\pm 0,00145$	2,97 $\pm 0,00174$
3	1,96 $\pm 0,00145$	2,13 $\pm 0,00145$	2,43 $\pm 0,00203$	3,02 $\pm 0,00145$	3,27 $\pm 0,00174$	3,67 $\pm 0,00145$

*Примітка. Наведено середнє значення діаметру для 9 замірів ($d_{\text{ср}}$) з урахуванням статистичної похибки.

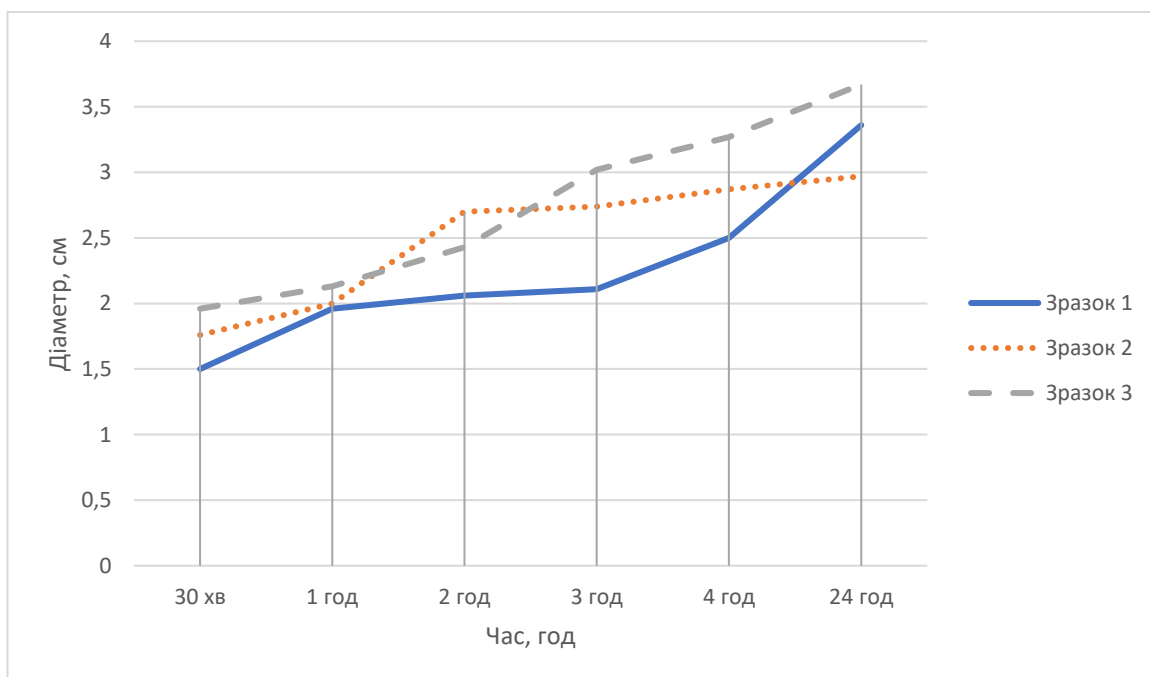


Рис. 3.7 Залежність діаметра забарвленої зони від часу

Графічне відображення ступенів вивільнення (рис. 3.7) свідчить про поступове вивільнення парацетамолу з усіх 3х зразків.

Найбільш поступове та повне вивільнення характерне для зразка 3 (ПЕО-основа), тоді як зразок 2 (твердий жир) дає вищу концентрацію парацетамолу через 2 год. Вивільнення АФІ зі зразка 3 (масло какао) дає максимум через 24 години.

Отже, найбільш повне вивільнення парацетамолу забезпечує ПЕО-основа, але пік вивільнення лише трохи вищий за показник масла какао. Твердий жир забезпечує максимум вивільнення через 2 години.

Оскільки ПЕО-основа не рекомендується для використання у дітей та не показує істотних відмінностей від жирових основ, доцільно проводити наступні дослідження з вивчення вивільнення парацетамолу з жирових основ при його введенні за суспензійним типом. Особливу увагу слід приділити основі твердий жир кондитерський типу А, оскільки саме ця основа показує пік вивільнення через 2 години.

Висновки до розділу 3

1. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, діючою речовиною яких є парацетамол, показав, що номенклатура представлена лише 8 засобами виробництва України та Франції. Лікарська форма, в якій поставляється лікарський засіб – супозиторії. Пропозиція Ефералган 80 мг відсутня в аптеках Харкова та Харківській області, а ціна Парацетамолу супоз. 80 мг (Фармекс груп) коливається від 28.35 до 34.00 грн, що дозволяє віднести його до найдоступніших засобів цієї категорії.

2. Обґрунтували склад та технології виготовлення зразків дитячих супозиторіїв на різних основах. На першому етапі нашої роботи було виготовлено зразки супозиторіїв з парацетамолом. Наступним етапом роботи було виконано розрахунки необхідної кількості супозиторних основ та АФІ. Завдяки проведенню розрахунків нам вдалося створити три зразки з різними фізичними властивостями.

3. Вивчили вплив супозиторної основи на вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок. Методом Монцевичюте-Эрингене провели статистичну обробку на основі отриманих досліджень та зробили висновок, що поліетиленоксидна ПЕО основа забезпечує найбільш повне вивільнення парацетамолу. Проте, пік вивільнення лише незначно перевищує показники жирових основ, зокрема масла какао. Тому її застосовувати для дитячих супозиторіїв є недоцільним, особливо з урахуванням незначних переваг у вивільненні.

ВИСНОВКИ

1. Охарактеризовано супозиторні основи (тип введення, властивості допоміжних речовин, методи виготовлення) та парацетамол у дитячих супозиторіях, як анальгетик та антипіретик: фізико-хімічні властивості, фармакологію, фармакокінетику, дозування, переваги, протипоказання та умови зберігання. Наведено чинники які впливають на біодоступність АФІ у супозиторіях.

2. Описано об'єкти дослідження, що використовувалися в експериментальній частині роботи з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення парацетамолу з дитячих супозиторіїв, зокрема властивості діючої та допоміжних речовин. Обрані та описані методи та умови проведення економічних, фармакотехнологічних і статистичних тестів, що використовуються в експериментальній частині.

3. Проведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, діючою речовиною яких є парацетамол, показав, що номенклатура представлена лише 8 засобами виробництва України та Франції. Лікарська форма, в якій поставляється лікарський засіб – супозиторії. Пропозиція Ефералган 80 мг відсутня в атеках Харкова та Харківській області, а ціна Парацетамолу супоз. 80 мг (Фармекс груп) коливається від 28.35 до 34.00 грн, що дозволяє віднести його до найдоступніших засобів цієї категорії.

4. Обґрунтували склад та технології виготовлення зразків дитячих супозиторіїв на різних основах. вплив супозиторної основи на вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок. Методом Монцевичюте-Эрингене провели статистичну обробку на основі отриманих досліджень та зробили висновок, що поліетиленоксидна ПЕО основа забезпечує найбільш повне вивільнення парацетамолу. Проте, пік вивільнення лише незначно перевищує показники жирових основ, зокрема масла какао. Тому її застосовувати для дитячих супозиторіїв є недоцільним, особливо з урахуванням незначних переваг у вивільненні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 10.12.2020).
4. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с. (Стандарт МОЗ України).
5. Мармоза А. Т. Статистика : підручник. Київ : КПТ, 2009. 896 с.
6. Статистика : підручник / С. С. Герасименко та ін. ; під наук. ред. С. С. Герасименка. 2-е вид., перероб. і доп. Київ : КНЕУ, 2000. 467 с.
7. Теорія статистики : навч. посіб. / Г. І. Мостовий та ін. Харків : Вид–во Хар. РІ УА ДУ «Магістр», 2002. 300 с.
8. British national formulary: BNF 69. London : British Medical Association, 2015. 801 p.
9. Супозиторії. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/702/supozitorii> (дата звернення: 18.11.2024)
10. Виробництво супозиторіїв. URL: <https://buklib.net/books/36236/> (дата звернення: 20.11.2024).

11. Супозиторні основи: вимоги до супозиторних основ, класифікація, характеристика основних груп супозиторних основ. URL: <https://studfile.net/preview/9234570/page:2/> (дата звернення 20.11.2024).

12. Фармацевтичні чинники. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/335/farmacevtichni-chinniki> (дата звернення 23.11.2024).

13. Біологічна доступність. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1914/biologichna-dostupnist> (дата звернення 26.11.2024).

14. Температура плавлення. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7851/temperatura-plavlennya> (дата звернення 26.11.2024).

15. Супозиторні основи. URL: <https://studfile.net/preview/6855291/page:2/> (дата звернення 29.11.2024).

16. Твердий жир. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2139/tverdiy-zhir> (дата звернення 02.12.2024).

17. Визначення. Загальні властивості URL: <https://studfile.net/preview/5342714/page:84/> (дата звернення 02.12.2024)

18. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&lpage=2&atscode=N02BE01> (дата звернення 06.12.2024).

19. Ефералган супозиторії рект. по 150 мг №10 (5х2) : інструкція + ціна в аптеках URL: https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%84%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%B0%D0%BD/9905/?utm_source=tabletki.ua&utm_medium=sku/ (дата звернення 15.12.2024).

20. Парацетамол супозиторії рект. по 0.33 г №10 (5х2) : інструкція + ціна в аптеках URL:

<https://tabletki.ua/uk/%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BE%D0%BB/3745/> (дата звернення 15.12.2024)

21. Kumar A., Kolay A., Havelikar U. Modern Aspects of Suppositories: A Review. *European Journal of Pharmaceutical Research. European Journal of Pharmaceutical Research*. 2023. Vol. 3, № 4. P. 23–29.

22. Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo, 2011. 1324 p.

23. The British Pharmacopoeia. 12th ed. London : HMSO, 2015. 1025 p.

24. European Pharmacopoeia. 8th ed. suppl. 8.0. Strasburg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. V. 1. 1125 p.

25. The United States Pharmacopoeia 37: The National Formulary 32. New York, 2014. 1365 p.

26. Lieberman H., Rieger M., Banker G. S. *Pharmaceutical Dosage Forms: disperse systems*. 2nd ed. Boca Raton : CRC Press, 2019. 552 P.

27. Aulton M. E., Taylor K. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines. London, 2013. 933 p. URL: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf> (Date of access 12.10.2024).

28. Семченко К. В., Крюкова Т. О. Методологія проведення біофармацевтичного дослідження з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення АФІ на прикладі дитячих супозиторіїв з парацетамолом. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наукових матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 135-136.

29. Технологія ліків : навч.-метод. посіб. / Комунальний вищий навчальний заклад “Житомирський базовий фармацевтичний коледж” Житомир, 2017. 464 с.

30. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th edition. London, 2020. 945 p.
31. Міщенко С. П. Фармацевтична технологія ліків. Київ, 2019. 223 p.
32. Sadek Z., Waseem H. Pharmaceutical Formulations: Development and Manufacture 2020 p.
33. Крюкова Т. О., Семченко К. В. Калібрування силіконової багаторазової форми для виливання супозиторіїв. *Запорізький фармацевтичний форум – 2024* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 21-22 листоп. 2023 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. С. 62-63.

ДОДАТКИ

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів
Кафедра аптечної технології ліків

Сертифікат

Даний сертифікат засвідчує, що
Крюкова Т.О.

брав(ла) участь у IV Міжнародній науково-практичній конференції
“ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ”

25 жовтня 2024 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.



Ірина ВЛАДИМИРОВА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали
IV міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

25 жовтня 2024 р.
October 25, 2024
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимирова І. М.,
проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В.,
проф. Семченко К. В., доц. Солдатов Д.П.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 листопада 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 361 (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються мовою оригіналу.
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2024

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології:» (25 листопада 2024 р., м. Харків)

МЕТОДОЛОГІЯ ПРОВЕДЕННЯ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ АФІ НА ПРИКЛАДІ ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ

К. В. Семченко, Т. О. Крюкова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Розробка методології є невід'ємною частиною наукового дослідження. Ретельне теоретичне обґрунтування та покрокова розробка алгоритму проведення дослідження дозволяє побудувати план, розрахувати необхідні матеріали та субстанції та оцінити можливі ризики та критичні параметри, що потребують особливої уваги.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є розробка методології проведення біофармацевтичного дослідження з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення АФІ на прикладі дитячих супозиторіїв з парацетамолом.

Методи дослідження. В роботі використовували методи аналізу, прогнозування та узагальнення. При розробці алгоритму методології використовували метод дерев рішень.

Основні результати. Планування наукового біофармацевтичного дослідження з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення АФІ на прикладі дитячих супозиторіїв з парацетамолом розпочали з вибору раціонального методу дослідження (рис. 1).

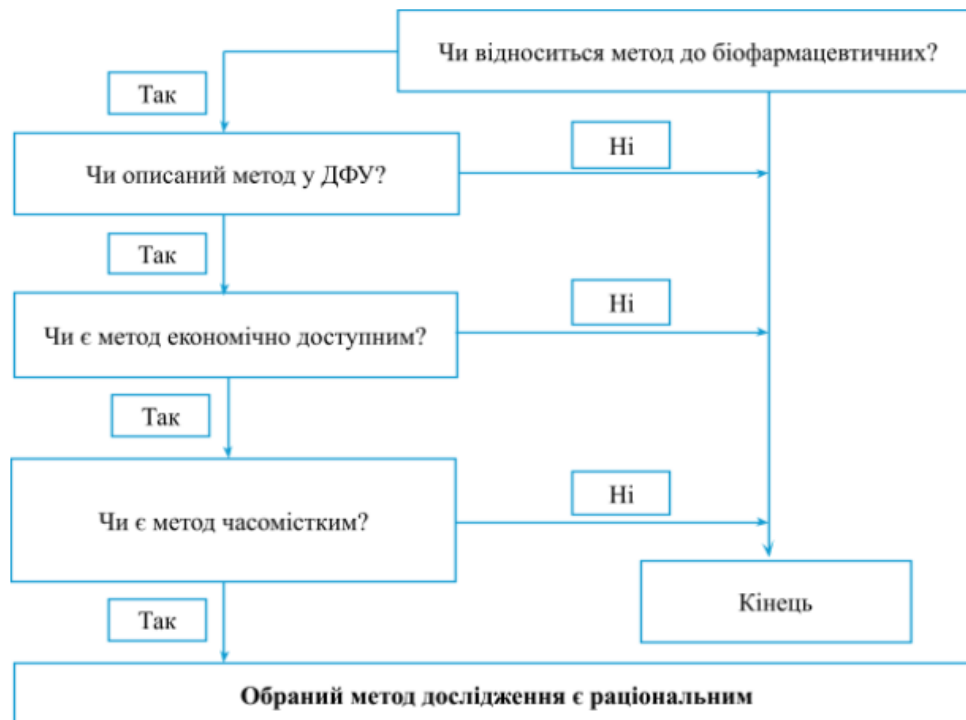


Рис. 1. Дерево рішень з вибору раціонального методу дослідження

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології.» (25 листопада 2024 р., м. Харків)

Зазначеним вимогам найкраще відповідає метод агарових пластинок, який ґрунтується на кольоровій реакції АФІ, що дозволяє оцінити ступінь його вивільнення.

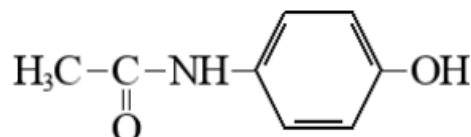


Рис. 2. Молекула парацетамолу (син. пара-ацетамідофенол, 4-гідрокси-1-етаноіламінобензол, 1-ацетиламіно-4-гідроксибензол)

Для парацетамолу (рис. 2) відомі наступні кольорові реакції ідентифікації:

1. 0,05 г препарату збовтують з 5 мл води та додають 2-3 краплі розчину заліза (III) хлориду; з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

2. До 0,05 г препарату додають 2 мл хлороводневої кислоти розведеної, кип'ятять протягом 1 – 2 хвилин, охолоджують і додають 1 краплю розчину калію біхромату; з'являється фіолетове фарбування, що не переходить червоне.

3. 0,1 г препарату обережно кип'ятять з 2 мл сірчаної кислоти розведеної протягом 2 хвилин, з'являється запах оцтової кислоти.

4. Близько 20 мг препарату кип'ятять з 3 мл хлороводневої кислоти розведеної протягом 2 - 3 хвилин, охолоджують і додають 2 - 3 краплі розчин натрію нітриту. Отриманий розчин додають краплями до 2 мл лужного розчину β-нафтола; з'являється червоне фарбування.

5. 0,1 г препарату збовтують з 2 мл води та додають 1 мл розчину натрію гідроксиду. Потім додають 3 мл свіжоприготовленого діазореактиву, з'являється червоне фарбування.

Реакції 2-4 потребують кип'ятіння, що не є можливим при роботі у рамках методу агарових пластинок. Реакція 5 потребує введення натрію гідроксиду для створення лужного середовища, а потім використання реактиву, що є складним при заливці агарового гелю. Тому, найбільш раціональною кольоровою реакцією ідентифікації для вивчення ступеня вивільнення парацетамолу методом агарових пластинок є реакція 1.

Висновки. З метою планування експерименту з біофармацевтичного дослідження з вивчення впливу супозиторної основи на вивільнення АФІ на прикладі дитячих супозиторіїв з парацетамолом за допомогою дерева рішень було обґрунтовано вибір раціонального методу дослідження. Найкраще встановленим вимогам відповідає метод агарових пластинок. Також, було обґрунтовано вибір кольорової реакції ідентифікації парацетамолу. Зокрема, було обрано реакцію парацетамолу з заліза (III) хлоридом, яка не потребує створення певного рН середовища або кип'ятіння. Отримані результати будуть використані при проведенні практичної частини дослідження.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

МАТЕРІАЛИ

**ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЗАПОРІЗЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ФОРУМ - 2024»**

21-22 листопада 2024 року



Запоріжжя – 2024

УДК 615(063)
З-33

ОРГКОМІТЕТ

ГОЛОВА ОРГКОМІТЕТУ:

ректор ЗДМФУ, проф. Юрій КОЛЕСНИК

СПІВГОЛОВИ ОРГКОМІТЕТУ:

доц. Микола АВРАМЕНКО, проф. Валерій ТУМАНСЬКИЙ

ЧЛЕНИ ОРГКОМІТЕТУ:

доц. Олександр КРЕМЗЕР, доц. Олексій БІГДАН,
проф. Андрій КАПЛАУШЕНКО, проф. Людмила КУЧЕРЕНКО,
проф. Наталя ТКАЧЕНКО, проф. Інна БУШУЄВА, проф. Олександр ПАНАСЕНКО,
проф. Віталій ГЛАДИШЕВ, проф. Олексій РИЖОВ

СЕКРЕТАРІАТ КОНФЕРЕНЦІЇ: доц. Людмила ЧЕРКОВСЬКА,

доц. Анна КІНІЧЕНКО, ст.викл. Тетяна ЛІСОВА

Технічний супровід:

керівник ЦДОТЯО Вадим ДМИТРИЄВ, доц. Юрій ПИШНОГРАЄВ,
пров.фах. Андрій ЧУРАЄВСЬКИЙ, пров.фах. Яна РЕУТСЬКА

КАЛІБРУВАННЯ СИЛІКОНОВОЇ БАГАТОРАЗОВОЇ ФОРМИ ДЛЯ ВИЛИВАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ

Т. О. Крюкова¹, К. В. Семченко²

^{1,2}Національний фармацевтичний університет (м. Харків)
tolochko.kv@gmail.com²

Вступ. Силіконові форми для виливання супозиторіїв є зручними у застосуванні, не потребують попереднього змащення перед виливанням і легко підлягають санітарній обробці. Але, перед початком роботи з такою формою важливо провести її калібрування та встановити масу супозиторіїв, яку вона дає.

Метою нашої роботи є калібрування силіконової форми для виливання супозиторіїв багаторазового використання по жировій основі.

Методи дослідження. В роботі користувалися фізичними та статистичними методами аналізу. Виливання супозиторної основи у форми проводили у відповідності до вимог ДФУ та настанови.

Результати. Калібрування силіконової форми для виливання супозиторіїв багаторазового використання (рис. 1) проводили за допомогою основи твердий жир типу А.



Рис. 1 Силікопова форма для виливання супозиторіїв багаторазового використання

Супозиторну основу плавили та розливали у форму, яку ставили у холодильник на 15-20 хв для застигання супозиторіїв. Отримані супозиторії зважували та статистично визначали середню масу супозиторіїв. Дослідження проводили для 3х серій по 10 супозиторіїв, адже форма розрахована на отримання 10 супозиторіїв. Отримані результати наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Маса супозиторіїв на основі твердий жир кондитерський типу А

№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г
1	1,54	11	1,56	21	1,60
2	1,60	12	1,55	22	1,56
3	1,56	13	1,54	23	1,56
4	1,56	14	1,58	24	1,55
5	1,55	15	1,54	25	1,54
6	1,54	16	1,55	26	1,55
7	1,58	17	1,54	27	1,54
8	1,54	18	1,54	28	1,54
9	1,55	19	1,55	29	1,56
10	1,56	20	1,57	30	1,55

Отримані супозиторії білого кольору, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні крапління та повітряні порожнини (рис. 2).



Рис. 2 Супозиторії на основі твердий жир кондитерський типу А

Статистичну обробку отриманих результатів проводять методом Монцевичюте-Эринггенса. Похибка середніх арифметичних обчислюють за формулою :

$$m = \pm Sa \times k,$$

де m – похибка середнього арифметичного середньої маси супозиторіїв;

S – сума;

a – абсолютне числове значення відхилень від середньої маси без урахування знаків плюс та мінус;

k - величина, яка залежить від кількості варіантів, тобто кількість дослідів (n) для кожного зразка, у нашому випадку вона дорівнює 0,29004.

$$d_{\text{середнє}} = \sum m_{\text{суп}} / 30 = 1,55$$

1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,56 = -0,01	1,55 – 1,60 = -0,05
1,55 – 1,60 = -0,05	1,55 – 1,55 = 0	1,55 – 1,56 = -0,01
1,55 – 1,56 = -0,01	1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,56 = -0,01
1,55 – 1,56 = -0,01	1,55 – 1,58 = -0,02	1,55 – 1,55 = 0
1,55 – 1,55 = 0	1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,54 = 0,01
1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,55 = 0	1,55 – 1,55 = 0
1,55 – 1,58 = -0,03	1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,54 = 0,01
1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,54 = 0,01	1,55 – 1,54 = 0,01
1,55 – 1,55 = 0	1,55 – 1,55 = 0	1,55 – 1,56 = -0,01
1,55 – 1,56 = -0,01	1,55 – 1,57 = -0,02	1,55 – 1,55 = 0

$$a = \sum |d_{\text{ср}} - m_{\text{суп}}| = 0,34$$

$$m = 0,34 \times 0,29004 = 0,098$$

$$d = 1,55 \pm 0,098 \text{ (г)}$$

Висновок. Встановлено, що силіконова форма для виливання супозиторіїв багаторазового використання дає супозиторії масою 1,55 г з похибкою $\pm 0,098$ г. Отримані результати будуть використовуватись нами при подальших дослідженнях з розробки дитячих та дорослих лікарських засобів у лікарській формі супозиторіїв.