

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Томчук Володимир Володимирович

УДК: 615.014.23:543.635.25

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ ТА ГЕЛЮ НА
ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ**

226 Фармація, промислова фармація

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ В. В. Томчук

Науковий керівник: Дроздова Анна Олександрівна, доктор фармацевтичних
наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Томчук В. В. Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню лікарських засобів (ЛЗ) у формі супозиторіїв та гелю з гіалуроновою кислотою, бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки з анестезуючою, антимікробною, протизапальною дією для лікування проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишківника на основі комплексу фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних і біологічних досліджень.

Узагальнено та проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану захворюваності та фармакотерапії проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишківника. Враховуючи етіопатогенез та перебіг захворювання, а також те, що терапія даного захворювання є складною та тривалою, а асортимент препаратів дуже обмежені (в основному однокомпонентні), нами на основі бібліосемантичного та аналітичного методів дослідження визначено актуальність розробки комбінованого ЛЗ на основі комплексу природних і синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Вивчення фармацевтичного ринку готових ЛЗ у формі супозиторіїв встановило, що в країні зареєстровано 134 найменувань ЛЗ, що складає 1,19 % від загальної кількості готових ЛЗ (11276 найменувань). Серед супозиторних ЛЗ 54,48 % складають препарати вітчизняного, а 45,52 % – іноземного виробництва. Загальна кількість АФІ у складі препаратів іноземного

виробництва нараховує 37 найменувань. Двадцять АФІ представлені в 46 ЛЗ (монопрепарати) різних виробників та в різних дозировках. До складу комбінованих ЛЗ (14 найменувань) входять 25 найменувань АФІ. Встановлено, що АФІ, які входять до складу супозиторіїв Українського та іноземного виробництва суттєво відрізняються. Серед препаратів Українського і іноземного виробництва найбільшу кількість АФІ, що дублюється, це: гліцерин 4:9; диклофенак натрію 2:8; парацетамол 5:3 відповідно.

Згідно із класифікаційною системою АТС встановлено, що зареєстровані супозиторні ЛЗ поділяються на 9 груп та 25 підгруп, серед яких найбільшу кількість складають препарати групи G – Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони (по 12,69 % іноземне та Українське виробництво), групи A – Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм (11,19 % іноземне та 13,43 % Українське виробництво) та група C – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему (8,21 % іноземне та 7,46 % Українське виробництво). Засоби для лікування геморою та анальних тріщин відносяться до C05A: C05AA – кортикостероїди, C05A D – місцевоанестезуючі засоби та C05A X - інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування. Кількість ЛЗ для лікування геморою та анальних тріщин (C05A) складає 38 найменувань, зокрема 22 – іноземного та 16 – вітчизняного виробництва. Кількість м'яких ЛФ та супозиторіїв складає по 19 найменувань. Якісний аналіз в середині групі серед м'яких ЛФ показує співвідношення кількості мазі та крему – 15 : 4 відповідно. ЛЗ у формі гелю в групі C05A відсутні. Отже, актуальним напрямком є розробка ЛЗ у формі гелю та супозиторіїв. Крім того, аналіз маркетингових досліджень дозволило встановити перспективу створення комбінованих препаратів з бензокаїном, гіалуроновою кислотою та екстрактом рослинного походження, зокрема з CO2 екстрактом ромашки. Поєднання в одній ЛФ трьох АФІ (бензокаїн, гіалуронова кислота, CO2 екстракт ромашки) буде направлено на усунення болі та надання антимікробної, протизапальної та ранозагоювальної дії

Одним із напрямків розробки складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв є науково-обґрунтований пошук основи. З метою вибору адекватної основи нами прийнята рішення дослідити кінетику вивільнення бензокаїна з гідрофільної, липофільної та дифільної основ при різних технологічних способах введення бензокаїна, гіалуронової кислоти натрієвої солі та СО₂ екстракта ромашки. Виготовлено 6 модельних зразків супозиторіїв масою 3,0 г. Також визначено фармакотехнологічні показники отриманих модельних зразків: опис, однорідність, час повної деформації (для гідрофобних) та час розчинення (для гідрофільних), температура плавлення як безпосередньо після виготовлення, так і через 3 міс зберігання при температурі 2-8 °С. Виходячи з кінетики вивільнення бензокаїна, фармакотехнологічних показників, нами обрано модельний зразок №6 і для порівняльної оцінки - зразки №№2 і 3. Дослідження механічної міцності до руйнування, осмотичної активності показав доцільність вибору зразка №6.

Наукове обґрунтування складу модельних зразків передбачає всебічне вивчення параметрів, які впливають на біодоступність препарату. Тому нами вивчено залежність антимікробної активності модельних зразків від технології виготовлення/способу введення АФІ та допоміжних речовин до складу супозиторної маси. Дослідження проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів»), використовуючи наступні культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Виготовлено 6 модельних зразків при двох різних технологічних способах виготовлення та введення АФІ до основи. Результати досліджень антимікробної активності модельних зразків в залежності від технології їх виготовлення показало доцільність вибору зразка № 6, який виявив чутливість до всіх тест-культур, що вивчається і характеризуються як малочутливі – 11-15 мм (*E.coli*, *B.Subtilis* та *S.aureus*), високочутливі >25 мм (*A.niger* та *C.tenuis*). Вивчення впливу концентрації СО₂ екстракту ромашки на антимікробну активність модельного зразка №6 показало, що оптимальною є концентрація СО₂ екстракта ромашки – 0,3 г/супозиторії. Порівняльна оцінки антимікробної

активності препаратів Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою (виробництво ТОВ "Біота") та Ромашка лікарська фітосвічки ректальні (виробництво Авіценна) встановило перевагу розробленого зразка по відношенню препаратів порівняння: антимікробна активність даних зразків характеризується як нечутливі (<10 мм) та малочутливі – (11-15 мм), не проявляють антимікробну активність до мікроорганізмів *S.tenuis*. Отже, нами на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних досліджень встановлено склад супозиторіїв ректальних масою 3,0 г під умовною назвою «АГР-супозиторії»: Бензокаїна 0,1; Кислота гіалуронова натрієва сіль 0,01; СО₂ екстракт ромашки 0,3; ПЕГ 1500 2,20; Твердий жир 0,26; Емульгатор №1 0,13 г.

Одним із фармацевтичних факторів, що впливає на стабільність та ефективність препарату, є технологія виготовлення та температурний режим введення технологічного процесу: виготовлення супозиторної маси 45-50 °С, охолодження супозиторної маси в реакторі до 35-40 °С, швидкість перемішування 150 об/хв, час перемішування 20 хв, температура охолодження супозиторіїв 10-15 °С, тривалість (час) охолодження 20 хв, зворотній коефіцієнт заміщення АФІ – 0,46.

Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв ректальних дозволило встановити їх специфікаційні характеристики: опис, однорідність, середня маса (2,85-3,15 г), температура плавлення (34,3-36,4 °С), час повної деформації (не вище 15 хв), рН водного розчину супозиторіїв ректальних (6,5-7,5), однорідність дозованих одиниць (75-125 %).

Встановлено фармако-кінетичні параметри хімічної реакції препарату. Показано, що константа швидкості вивільнення для бензокаїну протягом часу повільнюється (з $2,1 \cdot 10^{-3} \text{с}^{-1}$ до $2,24 \cdot 10^{-5} \text{с}^{-1}$). А період напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції. Тобто препарат володіє пролонгуючою дією.

Терапевтична ефективність ЛЗ залежить від біодоступності, а остання, в свою чергу, залежить від фармацевтичних факторів, зокрема способу введення АФІ до основи, технології виготовлення, лікарської форми тощо. З

урахуванням біофармацевтичної концепції нами розроблено склад та технологію гелю, що включає наступні етапи: обґрунтування концентрації АФІ у складі гелю, вибір допоміжних речовин, що сприяють біодоступності АФІ, вибір оптимальної технології виготовлення гелю, що впливає на терапевтичну ефективність препарату.

З метою розробки гелю нами структурно-механічними (реологія), фізико-хімічними (рН), біофармацевтичними (вивільнення АФІ з основи) дослідженнями нами обґрунтовано склад та концентрації допоміжних речовин: карбопола 980 (0,9 %), ПЕГ400 (50 %), триетаноламіна (ТЕА) – 0,8 %.

Спосіб введення АФІ до основи повинно базуватися на фармацевтичних факторах. Нами розглянуті питання щодо фізико-хімічних властивостей АФІ, з одного боку, а з іншого – кінетика вивільнення АФІ з основи при різних технологічних способах введення їх та змішування фаз. Результатом біофармацевтичних досліджень стало вибір технологічного способу введення АФІ: бензокаїн розчиняли в ПЕГ 400 при температурі 30-35 °С. Після повного розчинення бензокаїна до розчину додавали СО₂ екстракт ромашки та суміш вводили до розчину гілуринової кислоти натрієвої солі. Після отримання однорідної маси, вводили до маси гель карбопола 980 з ТЕА.

Отже, на основі проведених експериментальних досліджень розроблено склад гелю під умовною назвою «БГР-гель»): Бензокаїна 0,1 г; СО₂ екстракт ромашки 0,3 г; Карбопола 980 0,90 г; ТЕА0,80 г (до рН=7,0); Гілуринова кислота натрієва сіль 0,2 г; ПЕГ 400 50,0 г; Води очищеної до 100,0 г.

Розробка технології гелю заснована на вирішенні проблеми розчинення бензокаїна та необхідності забезпечити рівномірне набухання полімерів – карбополу та гілуринової кислоти натрієвої солі у воді. Спостереження за фізико-хімічними поведінками АФІ та допоміжних речовин призвели до розробки послідовності технологічних стадій визначення критичних точок ведення технологічного процесу.

В результаті проведених структурно-механічних досліджень встановлено, що опрацьований гель належить до структурованих систем для яких характерні

упружно-в'язкі-пластичні властивості. Гелю притаманні задовільні реологічні властивості. Вивчення фізико-хімічних властивостей гелю дозволило встановити його специфікаційні характеристики: рН 10 % розчину гелю лежить в межах 6,5- 7,5; гель однорідний, маса вмісту контейнера – від 28,80 г до 31,20 г, середня маса вмісту 10 туб – від 29,61 г до 30,39 г.

Вивчення кінетичних показників хімічної реакції гелю під умовною назвою «БРГ-гель» показало, що константа швидкості вивільнення для бензокаїну при температурі 310 К зменшується від $6,14 \cdot 10^{-4}$ до $2,56 \cdot 10^{-6} \text{сек}^{-1}$. На 21600 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкості реакції від $2,56 \cdot 10^{-6}$ до $1,49 \cdot 10^{-5}$. Період піврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції. Вивчення антимікробної активності гелю по відношенню до мікроорганізмів характеризуються як малочутливі – 11-15 мм (*E.coli*, *B.Subtilis*, *S.aureus*) та високочутливі – >25 мм (*A.niger* та *C.tenuis*).

Проведений порівняльний аналіз між фармакокінетичними показниками бензокаїну у гелі та супозиторіях показало, що процеси хімічної кінетики бензокаїну в ЛЗ у формі гелю відбуваються швидше, ніж у супозиторіях. Так, константа швидкості процесу вивільнення на 3600 с для супозиторіїв дорівнює $6,97 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$, а для гелю – $6,14 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$. На 14400 с експерименту вищенаведений показник дорівнює $2,24 \cdot 10^{-5} \text{с}^{-1}$ та $6,87 \cdot 10^{-5} \text{с}^{-1}$ для супозиторіїв та гелю відповідно. Аналогічна картина спостерігається і при вивченні показника період піврозкладу. Так, на 3600 с даний показник складає $t_{1/2}$ 99,43 с (супозиторії) та $t_{1/2}$ 1139,80 с (гель), а на 14400 с – $t_{1/2}$ 3097,35 с та $t_{1/2}$ 15468,75 с відповідно. Отже, можна констатувати, що фармако-кінетичні параметри хімічної реакції для одного і того ж АФІ залежить від лікарської форми.

На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих модельних зразків супозиторіїв ректальних та гелю встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г. Відсутність *Escherichia coli* в 1 г.

Вивчення гострої токсичності супозиторіїв та гелю дозволило встановити відсутність токсичної дії препаратів при внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) та ректальному ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) шляхах введення. Згідно класифікації речовин за токсичністю супозиторії ректальні та гель комбінованого складу відносяться до IV класу токсичності (малотоксичні). При дослідженні стану внутрішніх органів також не встановлено токсичного впливу розроблених ЛЗ при одноразовому введенні.

Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та МКЯ на виробництво супозиторіїв ректальних та технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) в умовах аптек супозиторіїв ректальних та гелю.

Технологія виробництва супозиторіїв ректальних випробувана в умовах промислового виробництва на ПАТ «Червона зірка» м. Харків. Технологія виготовлення ЛЗ апробована в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру західного регіону; в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру південного регіону; Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Експериментально доведено стабільність супозиторіїв ректальних та гелю протягом двох років зберігання при температурі не вище 15 °C (супозиторії ректальні) та не вище 25 °C (гель).

Результати роботи упроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

Ключові слова: супозиторії ректальні, гель, біофармація, склад, технологія, стабільність, реологія, фізико-хімічні дослідження, мікробіологічна чистота.

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Томчук ВВ. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. Український журнал військової медицини. 2; 2023; (4), С. 114-118. (DOI –10.46847/ujmm.2023.2(4)-114.

2. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підґрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173. (DOI–10.46847/ujmm.2023.1(4)-168.

3. Томчук ВВ. Вивчення фізико-хімічних властивостей гелю ректального Український журнал військової медицини. 4; 2023; (4), С. 146-4. DOI:10.46847/ujmm.2023.4(4)-146.

Статті в іноземних виданнях

4. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: <https://doi.org/10.51847/EB13mZuG4W>. (Особистий внесок – проведення дослідження, узагальнення отриманих результатів).

5. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A., Snizhynskyi S, Prystupiuk L., Davtian L., Drozdova A. Current trends in the development of the pharmaceutical market in Ukraine. Pharmacophore, 14(4) 2023, P. 64-67. <https://doi.org/10.51847/ckKmTd2Lm8> (Особистий внесок – проведення дослідження, обробка отриманих результатів).

Патенти

6. Патент України на винахід. «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв комбінованої дії для лікування проктологічних захворювань» Томчук ВВ, Дроздова АО, Тарасенко ВО номер заявки а202305491, 51(МПК). Опублікована заявка 28.02.2024, бюл. №9

Тези доповідей

7. Томчук В.В. Вивчення осмотичних властивостей супозиторних основ: Український журнал військової медицини : ТОМ 3. 2022 (додаток). с.132

8. Томчук В.В. Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів у формі супозиторій: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022». 2022 Листопад 17-18, 2022; Запоріжжя; 2022, с. 101.

9. Томчук В.В., Дроздова А.О. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі супозиторіїв: Тези доп. X Міжнародній наук.-практ. Конф. «Сучасні

досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, С. 62-63

10. Томчук В.В., Голюк О.В. Вивчення показників осмотичної активності супозиторних основ. Науково-практична конференція молодих вчених Української військово-медичної академії «Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді» 18-19 травня 2023 року: Тези доповідей Ч.ІІ. – К: УВМА, 2023. С. 73-75.

11. Томчук В.В. Оцінка якості супозиторіїв. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(3 Дод Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 04-05):119-2.

Монографії

12. Tomchuk V. Some aspects of the production technology of medicinal products in the form of suppositories. Innovations in modern medicine and biology: collective monograph / Cherpurna A., Korz A., Vydyborets S. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022. 267 p. P. 150 – 164. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

Навчальний посібник

13. Остащенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Кортинюк РС, Давтян ЛЛ, та ін.; Укр. військ.-мед. акад., Нац. ун-т охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури: навч. посіб. Київ: Людмила; 2023. 371 с (Особистий внесок: написання розділу 2).

SUMMARY

Tomchuk V.V. Development of composition and technology of suppositories and ointments based on hyaluronic acid – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» – Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, development of technology and study of medicinal products in the form of suppositories and gel with hyaluronic acid, benzocaine, CO₂ chamomile extract with anesthetic, antimicrobial, anti-inflammatory effects for the treatment of proctologic diseases - fissures, inflammatory bowel disease based on a set of pharmacotechnological, biopharmaceutical, physicochemical and biological studies.

Literature data on the current state of morbidity and pharmacotherapy of proctologic diseases – fissures, inflammatory bowel disease - are summarized and analyzed. Taking into account the etiopathogenesis and course of the disease, as well as the fact that the therapy of this disease is complex and long, and the range of drugs is very limited (mostly single-component), we have determined the relevance of developing a combined drug based on a complex of natural and synthetic active pharmaceutical ingredients (APIs) on the basis of bibliosemantic and analytical research methods.

The study of the pharmaceutical market of finished medicines in the form of suppositories established that 134 names of medicines are registered in the country, which is 1.19% of the total number of finished medicines (11,276 names). Among suppository medicinal products, 54.48% are domestic products, and 45.52% are foreign products. The total number of APIs in the composition of foreign-made drugs is 37 items. Twenty APIs are presented in 46 medicinal products (monopreparations) of different manufacturers and in different dosages. The composition of combined

medicines (14 names) includes 25 names of APIs. It has been established that APIs included in suppositories of Ukrainian and foreign production are significantly different. Among the drugs of Ukrainian and foreign production, the largest amount of APIs that is duplicated is: glycerin 4:9; diclofenac sodium 2;8; paracetamol 5:3 respectively.

According to the classification system of the ATC, it was established that registered suppository drugs are divided into 9 groups and 25 subgroups, among which the largest number are drugs of group G – Means affecting the genitourinary system and sex hormones (12.69% each foreign and Ukrainian production). group A – Means affecting the digestive system and metabolism (11.19% foreign and 13.43% Ukrainian production) and group C – Means affecting the cardiovascular system (8.21% foreign and 7.46% Ukrainian production). Means for the treatment of hemorrhoids and anal fissures belong to C05A: C05AA – corticosteroids, C05A D – local anesthetics and C05A X – other means for the treatment of hemorrhoids and anal fissures for local use. The number of drugs for the treatment of hemorrhoids and anal fissures (C05A) is 38 items, including 22 foreign and 16 domestic products. The number of soft medicinal forms and suppositories is 19 items each. Qualitative analysis in the middle of the group among soft dosage forms shows the ratio of the amount of ointment and cream – 15: 4, respectively. Medicinal products in the form of a gel are not available in group C05A. Therefore, the development of medicinal products in the form of gels and suppositories is an urgent direction. In addition, the analysis of marketing research made it possible to establish the prospect of creating combined preparations with benzocaine, hyaluronic acid and extracts of plant origin, in particular with CO₂ chamomile extract. The combination of three APIs in one dosage form (benzocaine, hyaluronic acid, CO₂ chamomile extract) will be aimed at eliminating pain and providing antimicrobial, anti-inflammatory and wound-healing effects.

One of the areas of development of the composition and technology of medicines in the form of suppositories is the scientifically based search for the basis. In order to choose an adequate base, we decided to investigate the kinetics of the

release of benzocaine from hydrophilic, lipophilic, and diphilic bases with different technological methods of introducing benzocaine, hyaluronic acid, sodium salt, and CO₂ of chamomile extract. 6 model samples of suppositories weighing 3.0 g were produced. The pharmacotechnological parameters of the obtained model samples were also determined: description, uniformity, time of complete deformation (for hydrophobic) and dissolution time (for hydrophilic), melting point both immediately after production and after 3 months storage at a temperature of 2-8 °C. Based on the kinetics of benzocaine release, pharmacotechnological indicators, we chose model sample No. 6 and for comparative evaluation – samples No. 2 and 3. The study of mechanical strength to destruction, osmotic activity showed the feasibility of choosing sample No. 6.

Scientific substantiation of the composition of model samples involves a comprehensive study of the parameters that affect the bioavailability of the drug. Therefore, we studied the dependence of the antimicrobial activity of model samples on the manufacturing technology/method of introduction of APIs and auxiliary substances into the composition of the suppository mass. The research was carried out by the method of diffusion in agar ("well method"), using the following cultures of bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and fungi *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. 6 model samples were produced with two different technological methods of manufacturing and introduction of APIs to the base. The results of studies of the antimicrobial activity of model samples, depending on the technology of their production, showed the feasibility of choosing sample No. 6, which showed sensitivity to all test cultures studied and characterized as low sensitivity – 11-15 mm (*E. coli*, *B. Subtilis* and *S. aureus*), highly sensitive >25 mm (*A.niger* and *C.tenuis*). The study of the influence of the concentration of CO₂ of chamomile extract on the antimicrobial activity of model sample No. 6 showed that the optimal concentration of CO₂ of chamomile extract is 0.3 g/suppository. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of the preparations Phyto vaginal-rectal suppositories with chamomile (manufactured by "Biota" LLC) and Chamomile medicinal phytosupplements rectal (produced by Avicenna) established

the superiority of the developed sample in relation to the comparison preparations: the antimicrobial activity of these samples is characterized as insensitive (<10 mm) and low sensitivity – (11-15 mm), do not show antimicrobial activity against *C. tenuis* microorganisms. So, on the basis of physicochemical, pharmacotechnological, and microbiological studies, we established the composition of rectal suppositories weighing 3.0 g under the conventional name "AGR-suppositories": Benzocaine 0.1; Hyaluronic acid sodium salt 0.01; CO₂ chamomile extract 0.3; PEG 1500 2.20; Solid fat 0.26; Emulsifier No. 1 0.13 g.

One of the pharmaceutical factors affecting the stability and effectiveness of the drug is the manufacturing technology and the temperature regime of the introduction of the technological process: production of the suppository mass 45-50°C, cooling of the suppository mass in the reactor to 35-40 °C, mixing speed 150rev/min, mixing time 20 min, suppository cooling temperature 10-15 °C, duration (time) of cooling 20 min, inverse APIs substitution coefficient – 0.46.

The study of the physicochemical properties of rectal suppositories made it possible to establish their specification characteristics: description, uniformity, average weight (2.85-3.15 g), melting point (34.3-36.4 °C), time of complete deformation (not higher 15 min), the pH of the aqueous solution of rectal suppositories (6.5-7.5), the uniformity of the dosage units (75-125%).

The pharmaco-kinetic parameters of the chemical reaction of the drug have been established. It was shown that the release rate constant for benzocaine slows down over time (from $2.1 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ to $2.24 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$). And the half-life increases when the reaction rate decreases. That is, the drug has a prolonging effect.

Therapeutic effectiveness of drugs depends on bioavailability, and the latter, in turn, depends on pharmaceutical factors, in particular, the method of introduction of APIs to the base, manufacturing technology, dosage form, etc. Taking into account the biopharmaceutical concept, we have developed the composition and technology of the gel, which includes the following stages: substantiation of the concentration of APIs in the composition of the gel, the selection of auxiliary substances that

contribute to the bioavailability of the APIs, the choice of the optimal technology for the production of the gel, which affects the therapeutic effectiveness of the drug.

In order to develop a gel, we substantiated the composition and concentration of excipients: carbopol 980 (0.9%), PEG400 (50%), based on structural-mechanical (rheology), physico-chemical (pH), and biopharmaceutical (release of APIs from the base) studies. triethanolamine – 0.8%.

The method of administration of APIs to the base should be based on pharmaceutical factors. We have considered issues related to the physico-chemical properties of APIs, on the one hand, and on the other hand, the kinetics of the release of APIs from the base with various technological methods of introducing them and mixing phases. The result of biopharmaceutical research was the choice of a technological method of APIs administration: benzocaine was dissolved in PEG 400 at a temperature of 30-35 °C. After complete dissolution of benzocaine, CO₂ extract of chamomile was added to the solution and the mixture was introduced into the solution of hyaluronic acid sodium salt. After obtaining a homogeneous mass, a carbopol 980 gel with triethanolamine was added to the mass.

So, on the basis of the conducted experimental studies, the composition of the gel was developed under the conventional name "BGR-gel": Benzocaine 0.1 g; CO₂ chamomile extract 0.3 g; Carbopol 980 0.90 g; triethanolamine 0.80 g (up to pH=7.0); Hyaluronic acid sodium salt 0.2 g; PEG 400 50.0 g; Purified water up to 100.0 g.

The development of the gel technology is based on solving the problem of benzocaine dissolution and the need to ensure uniform swelling of polymers - carbopol and sodium hyaluronic acid in water. Observations of the physicochemical behavior of APIs and excipients led to the development of a sequence of technological stages to determine the critical points of the process.

As a result of the structural and mechanical studies, it was found that the developed gel belongs to structured systems characterized by elastic-viscous-plastic properties. The gel has satisfactory rheological properties. The study of the physicochemical properties of the gel made it possible to establish its specification

characteristics: the pH of 10 % gel solution is in the range of 6.5-7.5; the gel is homogeneous, the weight of the container contents is from 28.80 g to 31.20 g, the average weight of the contents of 10 tubes is from 29.61 g to 30.39 g.

The study of the kinetic parameters of the chemical reaction of the gel under the conventional name "BRG-gel" showed that the release rate constant for benzocaine at a temperature of 310 K decreases from $6.14 \cdot 10^{-4}$ to $2.56 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$. At 21600 s, the reaction rate slows down, slightly increasing the rate constant from $2.56 \cdot 10^{-6}$ to $1.49 \cdot 10^{-5}$. The half-life increases with a decrease in the reaction rate. The study of the antimicrobial activity of the gel against microorganisms is characterized as low-sensitive – 11-15 mm (E.coli, B.Subtilis, S.aureus) and highly sensitive – >25 mm (A.niger and C.tenuis).

The comparative analysis between the pharmacokinetic parameters of benzocaine in gel and suppositories showed that the processes of chemical kinetics of benzocaine in the gel formulation are faster than in suppositories. Thus, the rate constant of the release process at 3600 s for suppositories was $6.97 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, and for the gel – $6.14 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. At 14400 s of the experiment, the above figure is equal to $2.24 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ and $6.87 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ for suppositories and gel, respectively. A similar picture is observed when studying the half-life. Thus, at 3600 s, this indicator is $t_{1/2}$ 99.43 s (suppositories) and $t_{1/2}$ 1139.80 s (gel), and at 14400 s – $t_{1/2}$ 3097.35 s and $t_{1/2}$ 15468.75 s, respectively. Thus, it can be stated that the pharmacokinetic parameters of the chemical reaction for the same API depend on the dosage form.

Based on the studies of microbiological purity of the analyzed model samples of rectal suppositories and gel, it was found that they fully comply with the requirements of the SPS: total aerobic microorganisms (TAMS) 10^3 CFU/g, total yeast and molds (TYMC) 10^2 CFU/g. Absence of Escherichia coli in 1 g.

The study of the acute toxicity of the suppositories and gel allowed to establish the absence of toxic effects of the drugs by intragastric ($LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$) and rectal ($LD_{50} > 1000 \text{ mg/kg}$) routes of administration. According to the classification of substances by toxicity, rectal suppositories and gel of combined composition belong

to class IV of toxicity (low toxicity). In the study of the state of internal organs, no toxic effects of the developed medicines were found when administered once.

Drafts of technological industrial regulations and quality control methods for the production of rectal suppositories and technological instructions for the production (manufacturing) of rectal suppositories and gel in pharmacies were developed.

The technology for the production of rectal suppositories was tested in industrial production at the Private Joint Stock Company "Chervona Zvezda" in Kharkiv. Kharkiv. The manufacturing technology of the medicinal product has been tested in the pharmacy of the Military Medical Clinical Center of the Western Region; in the pharmacy of the Military Medical Clinical Center of the Southern Region; and in the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital";

The stability of the rectal suppositories and gel has been experimentally proven for two years of storage at a temperature not exceeding 15 °C (rectal suppositories) and not exceeding 25 °C (gel).

The results of the work have been implemented in the research and educational work of a number of pharmaceutical departments of higher education institutions of Ukraine.

Key words: rectal suppositories, gel, biopharmaceuticals, composition, technology, stability, rheology, physicochemical studies, microbiological purity.

ЗМІСТ

Розділ	Назва розділу	Стор
ЗМІСТ		17
ПЕРЕЛІК УМОВНИК СКОРОЧЕНЬ		20
ВСТУП		21
РОЗДІЛ 1	ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОКТОЛОГІЇ	28
1.1	Етіологія та патогенез проктологічних захворювань	28
1.2	Основні принципи консервативної фармакотерапії проктологічних захворювань	35
1.3	Гіалуронова кислота. Роль в технології ліків та препаратів для лікування проктологічних захворювань	38
1.4	Біофармацевтичні аспекти створення ректальних лікарських засобів	44
1.5	Технологічні аспекти створення супозиторіїв та м'яких лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань	49
Висновки до розділу 1		53
РОЗДІЛ 2	ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ	55
2.1	Аналіз фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ для проктології	57
2.2	Об'єкти дослідження	66
2.3	Методи дослідження	68
2.4	Мікробіологічні методи дослідження	74
2.5	Фармакологічні методи дослідження	75
2.6	Методики визначення та виявлення АФІ у складі розроблених ЛЗ	76
Висновки до розділу 2		85

РОЗДІЛ 3	РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З БЕНЗОКАЇНОМ, СО2 ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ТА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ	86
3.1	Дослідження з вибору основи для супозиторіїв	87
3.2	Вивчення осмотичної активності модельних зразків	95
3.3	Вивчення залежності антимікробної активності модельних зразків від фармацевтичних факторів	97
3.4	Обґрунтування та розробка технології виробництва супозиторіїв ректальних під умовною назвою «АГР-супозиторії»	102
3.5	Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв ректальних	114
3.6	Вивчення стабільності супозиторіїв ректальних під умовною назвою «БГР-супозиторії»	120
3.7	Реологічні дослідження	125
3.8	Визначення фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції ЛЗ	126
Висновки до розділу 3		130
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ЛЗ У ФОРМІ ГЕЛЮ З БЕНЗОКАЇНОМ, СО2 ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ТА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	133
4.1	Обґрунтування вибору допоміжних речовин	134
4.2	Обґрунтування співвідношення карбополу та ТЕА у складі гелю	139
4.3	Обґрунтування способу введення АФІ до складу основи гелю	143
4.4	Розробка технології виготовлення гелю	147
4.5	Вивчення реологічних, фізико-хімічних властивостей та	150

	антимікробної активності ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»	
Висновки до розділу 4		161
РОЗДІЛ 5	ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЗ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «БРГ-ГЕЛЬ» ТА «БРГ-СУПОЗИТОРІЇ»	164
5.1	Вивчення показника мікробіологічна чистота	164
5.2	Вивчення гострої токсичності лікарських засобів	166
5.3	Дослідження місцево-подразнювальної дії	168
5.4	Вивчення специфічної активності лікарських форм	171
Висновки до розділу 5		173
ВИСНОВКИ		174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		179
ДОДАТКИ		200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	Активно-фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ	Високоефективна рідинна хроматографія
ВМС	Високомолекулярні сполуки
ГНР	Гідрофільно-неводних розчинників
ДФУ	Державна фармакопея України
ЄФ	Європейська фармакопея
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
Кв	Індекс тиксотропного відновлення
Кр	Індекс розкладу
МС	Механічна стабільність
МКЯ	Методики контролю якості
МЛЗ	М'які лікарські засоби
МЛФ	М'які лікарські форми
МСГ	Моностеарат гліцерину
На-КМЦ	Натрій-карбоксиметилцелюлоза
ПЕГ 400	Полі етиленгліколь 400
ПАР	Поверхнево-активних речовин
ТЕА	Триетаноламин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В технології ліків при фармацевтичній розробці нового лікарського засобу (ЛЗ) зберігається актуальність використання відомих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у різних комбінаціях. В даний час, незважаючи на значну кількість зареєстрованих в Україні препаратів з різними механізмами дії, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань, досі залишається відкритим питання вибору не тільки препарату, послідовність прийому, алгоритм комбінованого застосування його, але й правильно підібрана лікарська форма.

Для лікування проктологічних захворювань широко використовуються супозиторії та м'які лікарські засоби (МЛЗ) у формі мазі, крему та гелю. До їх складу окрім АФІ (37 найменувань) входять різні допоміжні речовини, що сприяють вивільненню АФІ з основи. При цьому кінетика вивільнення АФІ залежить від фармацевтичних факторів, зокрема природи основи, способу введення АФІ до основи, технології виготовлення препарату, лікарської форми тощо. Отже, вивчення впливу фармацевтичних факторів на ефективність препарату залишається головним завданням при розробці ЛЗ.

Асортимент проктологічних ЛЗ недостатньо широкий та представлений у вигляді монокомпонентних препаратів (66 найменувань) і тільки 7 – є комбінованими. Тому розробка комплексних складів та технології виготовлення супозиторіїв та гелю, що мають анестезуючу, антимікробну та ранозагоювальну дію, залишається актуальною проблемою як у фармації, так і у медицині.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота, що виконана за планом науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П.Л. Шупика, є частиною наукової роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації (держ. реєстрація 0122U200962). На засіданні вченої ради НУОЗ України імені П.Л. Шупика затверджено тему дисертаційної роботи (протокол № 1 від 18 січня 2022 року), перезатверджено

на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 5 від 15 травня 2024 року),

Мета дисертаційної роботи полягає у розробці складу та технології комбінованого ЛЗ – супозиторії та гель з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишечника на основі комплексу досліджень.

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

➤ проведення критичного аналізу літературних джерел щодо медико-біологічних та фармацевтичних аспектів розробки ЛЗ для лікування проктологічних захворювань;

➤ розробка та обґрунтування методології створення ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою;

➤ вивчення асортименту зареєстрованих в Україні препаратів у формі супозиторіїв та гелю для лікування проктологічних захворювань;

➤ проведення комплексу досліджень (фармакотехнологічних, реологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних) щодо обґрунтування оптимального складу ЛЗ у формі супозиторіїв;

➤ проведення фармакотехнологічних, реологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу ЛЗ у формі гелю;

➤ визначення фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції (метод *in vitro*) ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю; проведення порівняльного аналізу між фармако-кінетичними показниками бензокаїну у гелі та супозиторіях;

➤ розробка технології виробництва (виготовлення) та відповідної документації на супозиторії та гелю;

➤ обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень для визначення мікробіологічної чистоти та специфічної активності розроблених ЛЗ.

Об'єктом дослідження стало супозиторії та гель з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишечника: твердий жир, ПЕГ 1500, ПЕГ 400, емульгатор №1, карбомер, триетаноламин, вода очищена.

Предметом дослідження стало науково-практичне обґрунтування складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишечника.

Методи дослідження: бібліосемантичний (аналіз літературних джерел та власних експериментальних досліджень); органолептичний (опис), фізико-хімічний (рН, розчинність), фармакотехнологічний (стійкість супозиторіїв до руйнування, розпадання супозиторіїв, визначення однорідності маси супозиторіїв, однорідність вмісту, маса вмісту контейнера, визначення кислотного, йодного та перекисного чисел; маса вмісту контейнеру; герметичність контейнера; маса вмісту упаковки; середня маса та відхилення у середній масі супозиторіїв; структурно-механічні дослідження, осмотична активність), біофармацевтичний (ступінь дифузії АФІ в агар, кінетика вивільнення АФІ з основи методом *in vitro*), мікробіологічний (антимікробна активність, мікробіологічна чистота), фармакологічний (гостра токсичність, специфічна активність); статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що автором вперше теоретично встановлено та експериментально обґрунтовано основні підходи до розробки раціонального складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань.

Методологія дослідження заснована на 5 блоках. Кінцевим результатом кожного блоку є отримання напівпродукту, який стає предметом дослідження для наступного блоку. Результатом останнього блоку є отримання препарату та встановлення його специфікаційних характеристик.

Вперше:

- доведена актуальність розробки ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань;
- теоретично обґрунтована та експериментально підтверджена доцільність поєднання бензокаїна, СО₂ екстракта ромашки та гіалуронової кислоти у формі супозиторіїв та гелю;
- доведено вплив допоміжних речовин на технологію виготовлення, стабільність і кінетичні параметри розроблених ЛЗ;
- встановлена залежність фармакотехнологічних та фізико-хімічних параметрів ЛЗ від фармацевтичних факторів;
- проведено розробка промислової та аптечної технології виробництва/виготовлення ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань;
- обґрунтовано оптимальні умови та термін зберігання розроблених ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю;
- вивчено кінетичну поведінку (метод *in vitro*) АФІ у супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою.

Удосконалено:

- методологічний підхід до розробки ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань – геморой, тріщині, запальні захворювання кишківника;
- принципи проведення комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фармакокінетичних досліджень.

Набули подальшого розвитку:

- методики проведення фармакокінетичних досліджень ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю для лікування проктологічних захворювань – геморой, тріщині, запальні захворювання кишківника

Патентом України на винахід № а202305491, 51(МПК) «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв комбінованої дії для лікування проктологічних захворювань» (опублікована заявка 28.02.2024, бюл. №9) захищені результати дослідження.

Практичне значення одержаних результатів. Методологія дослідження, що полягає у розробці супозиторіїв та гелю на основі бензокаїна, СО₂ екстракта ромашки та гіалуронової кислоти для лікування проктологічних захворювань, теоретично обґрунтована та експериментально підтверджена.

На основі всебічних досліджень розроблено склад та технологію ЛЗ для практичного застосування, а саме: супозиторії та гель з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки та гіалуроновою кислотою;

Розроблено технологічний промисловий регламент та МКЯ (проекти) на виробництво супозиторіїв (від 15.01.2024 р.), а також технологічні інструкції для екстемпального виробництва/виготовлення супозиторіїв та гелю в умовах виробничих аптек (від 12.10.2023 р., 11.10.2023 р., 12.10.2023 р.).

Технологія виробництва супозиторіїв апробована в умовах промислового виробництва на ПАТ ХФЗ «Червона зірка» м. Харків (акт від 15.01.2024 р.). Технологія виготовлення ЛЗ апробована в аптечному закладі ВМКЦ західного регіону (від 07.06.2023 р.); південного регіону (від 15.03.2023 р.); НВКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (від 04.07.2023 р.);

Елементи дисертаційної роботи впроваджені в учбовий процес факультетів та кафедр фармацевтичного профілю: військової фармації УВМА МО України (акт від 11.10.2023 р.); фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика (акт від 29.11.2023 р.); технології ліків ЗДМФУ (акт від 29.11.2023 р.); технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Д. Галицького (акт від 04.12.2023 р.); технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт від 07.12.2023 р.); організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою ОНМедУ (акт від 29.11.2023 р.); загальної фармації національного

технічного університету «Харківський політехнічний інститут» (акт від 29.11.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Представлена робота є самостійною науковою працею. Разом з науковим керівником обрана мету та задачі дослідження. Автором особисто проведено аналіз літературних джерел з питань розробки супозиторіїв та гелю для лікування проктологічних захворювань – тріщині, запальні захворювання кишківника; експериментально вивчені, систематизовані та проаналізовані результати досліджень фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей супозиторіїв та гелю; опрацьовані проекти технологічного регламенту і МКЯ на ЛЗ у формі супозиторіїв та технологічні інструкції для екстемпорального виготовлення препаратів в умовах аптек.

Фізико-хімічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження проведені відповідно до Угод між ЗВО та НУОЗ України імені П.Л. Шупика разом з О.М. Близнюк, О.З. Комаровська-Порохнявець, А.В. Спиридоновим. Щиро вдячний за співпрацю співавторам публікацій – Дроздової А. О., Луцької А. В., Остащенко Т. М., Коваль А. С, Тарасенко В. О.).

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження були представлені та обговорені на республіканських та міжнародних конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Запорізький фармацевтичний форум – 2022" (Запоріжжя, 2022); науково-практична конференція молодих вчених Української військово-медичної академії "Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді" 18 – 19 травня 2023 року (Київ, 2023); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023).

Публікації. За результатами дисертаційних досліджень опубліковані 13 робіт, з них 5 статей (3 – у наукових фахових виданнях України категорії Б, 2 – у наукометричних журналах бази даних Web of science), 1 монографія (розділ),

опубліковано 1 патент України на винахід, 1 навчальний посібник та 5 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 238 сторінках рукописного тексту та включає вступ, огляд літератури (розділ 1), експериментальну частину (розділи 2–5), загальні висновки, список літератури та додатків. Обсяг основного тексту складає 144 сторінки. Робота містить 32 рисунка та 44 таблиці. Список літературних джерел налічує 188 найменувань, з них 84 кирилицею та 104 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОКТОЛОГІЇ

1.1 Етіологія та патогенез проктологічних захворювань

За статистикою проктологічні захворювання є одними з найбільш розповсюджених хвороб людини. Серед найпоширеніших захворювань прямої кишки виділяють геморой, що складає 42 % від усіх проктологічних захворювань [1, 2, 3]: проктити (34 %), коліти (23 %), анальні тріщини (11-15 %). До хронічних запальних захворювань товстого кишечника відносять неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хворобу Крона (ХК), частота яких у країнах Західної Європи становить 6 – 15 нових випадків на 100 000 населення для НВК та 50 -70 випадків на 100 000 населення для ХК [4-7].

Медико-соціальну значимість вказаних проктологічних захворювань товстої кишки визначає висока частка (до 70 %) хворих працездатного віку, інвалідизація більш як 50 % оперованих хворих, що обумовлює необхідність ретельного вивчення реальної ситуації та пошуку ефективних шляхів вирішення назрілих проблем [1, 8].

Захворювання прямої кишки (геморой, анальна тріщина тощо) найчастіше всього зустрічається в комбінованому вигляді (20-25 % пацієнтів) та вражають працездатне населення [1, 8, 9, 10].

Причиною розвитку проктологічних захворювань є неправильне харчування, запори, стреси, малорухливий спосіб життя, генетична схильність, і відсутність регулярного диспансерного та профілактичного спостереження лікарями-фахівцями. Важливе місце серед причин невинного зростання показників захворюваності є несприятлива екологічна ситуація через неконтрольоване використання в сільськогосподарському виробництві пестицидів, нітратів, гербіцидів та інших токсичних речовин, грубі порушення

технологій виробництва продуктів харчування, тощо, і накінець, несприятлива радіоекологія [7, 8, 11, 12, 13, 14].

Клінічні прояви запальних хвороб товстої кишки залежать від:

- етіології;
- характеру запалення (звичайне, гранулематозне);
- активності процесу (загострення, ремісія);
- переважної локалізації процесу;
- ступеня анатомічних змін;
- характеру функціональних порушень;
- ступеня вираженості розладів із боку інших систем і органів [15].

Незважаючи на широке розмаїття захворювань, зазвичай існує лише п'ять ключових симптомів, які спонукають пацієнтів звернутися до проктолога. Це свербіж і печіння, виділення, кровотеча, біль і відчуття стороннього тіла. Ці ознаки можуть свідчити про розвиток захворювань таких як запальні процеси в товстій кишці (коліт), які можуть бути обумовлені інфекціями, аутоімунними реакціями або несприятливими факторами навколишнього середовища. Тому важливо своєчасно звернутися до лікаря та пройти необхідне обстеження для точного діагнозу та назначення лікування [6, 16, 17, 18].

Геморої займає перше місце серед інших захворювань, ним страждає приблизно 12 % людей. Частка захворюваності гемороєм серед всіх хвороб прямої кишки складає майже 40 % [1, 8, 19, 20]. Однак автори вказують на інші показники серед дорослого населення – до 52 %. Серед населення віком 45-65 років поширеність геморою збільшується і стає серйозною медичною та соціально-економічною проблемою. Частіше гемороєм страждають мешканці міст, які ведуть малорухливий спосіб життя [1, 8, 21].

Геморої можна класифікувати за:

- За етіологічними ознаками;
- За локалізацією;
- За клінічним перебігом;
- За наявністю ускладнень;

➤ За патогенезом.

Загальноприйнятою класифікацією геморою, незважаючи на численні спроби оновлення, є класифікація Голігера [18, 22, 23, 24], де досліджується ступінь морфологічного розвитку внутрішніх гемороїдальних вузлів, тоді як для зовнішніх розглядається гостра фаза, що зазвичай характеризується тромбозом або гострим набряком. Такий спосіб поділу геморою визнає анатомічну незалежність двох сплетінь, підкріплену різним походженням ембріології, судинного виведення та іннервації [7, 22, 24]. Внутрішній гемороїдальний вузол зазвичай називають безболісним або безсимптомним, тоді як зовнішній – симптоматичним, оскільки він проявляється у випадках тромбозу або гострої гемороїдальної хвороби. У клінічній практиці, однак, гемороїдальні вузли, що випали, можуть перекривати внутрішні та зовнішні гемороїдальні вузли, визначаючи новий морфологічний вигляд (змішаний або просто гемороїдальний), при якому анатомічний поділ між двома сплетіннями є теоретично правильним, але клінічно недоцільним, оскільки Гемороїдальний вузол може проявлятися випаданням різного ступеня, кровотечею та болем. У цьому випадку поділ на безсимптомний і симптоматичний гемороїдальний вузол вже неможливий, а вибір лікування виходить за рамки клінічних і патофізіологічних концепцій, які лежать в основі настанов [1, 3, 8, 25]. Ця нова морфологічна і патологічна ситуація має вирішальний вплив на тип лікування, намагаючись схилити терапевтичне рішення до хірургічного варіанту, будь то амбулаторне або стаціонарне лікування [19, 26, 27].

Стадії захворювання (4 стадії) залежать від ступеня розростання гемороїдальних вузлів та розвитку дистрофічних процесів в фіброзно-м'язовій системі. Перша стадія зазвичай закінчується кровотечею без випадання гемороїдальних вузлів. Друга стадія – гемороїдальні вузли випадають при напрузі та вправляються самостійно. Третя стадія – спостерігається випадання гемороїдальних вузлів. Їх вправляють вручну. Випадіння вузла відбувається спочатку під час дефекації, потім – при підвищенні внутрішньочеревного тиску (підняття важких предметів або кашлі). На четвертій стадії спостерігається випадіння гемороїдальних вузлів в стадії спокою. Після вправлення знов

випадають [4, 8, 15, 17, 27]. При цьому часто спостерігається їх тромбоз, анальний біль та кровотеча [18, 28, 29].

Етіологія геморою зазвичай включає:

- закреп (у тому числі незбалансоване харчуванні та нестачі рослинних волокон і екстрактивних речовин) та надмірне напруження під час відходу, які можуть призвести до збільшення тиску в прямій кишці і задньому проході і, як наслідок, до розширення та збільшення гемороїдальних вен;
- дисфункцію прямої кишки, що викликають спастичні стани сфінктеру прямої кишки, що призводить до частого і тривалого напруги при дефекації;
- перманентне порушення венозного кровообігу в нижніх частинах тіла (тривале знаходження на ногах, малорухомий спосіб життя, ожиріння, бронхіальна астма);
- генетична схильність;
- зловживання алкоголем, жирною їжею та прийом ЛЗ, що порушують кровообіг у портальній вені. Дане призводить до розвитку простого геморою та відрізняється від варикозного розширення вен прямої кишки, що зустрічається у 40% пацієнтів з хронічною портальною гіпертензією);
- хронічні запальні захворювання (аноректальна зона, органи малого тазу): мікоорганізми, що є результатом запального процесу;
- вагітність (гострий геморої при повторенні вагітності та в 2-3 триместрах вагітності);
- Специфічні медичні стани [9, 21, 29, 30]: деякі медичні стани, такі як цироз печінки, можуть призвести до збільшення тиску в портальній вені і розвитку геморою [30, 31, 32].

На сьогодні виділяють декілька теорій патогенезу геморою. Вони виявляються одночасно.

Механічна теорія. Відповідно до даної теорії, утворення гемороїдальних вузлів відбувається в результаті дистального переміщення анального валика. Останні являє собою нормальну анатомічну структуру і грає важливу роль у

утриманні вмісту прямої кишки. Зміщення анального валика викликано фрагментацією волокон сполученої танини, які їх фіксують.

Гемодинамічна теорія. Відповідно до цієї теорії розвиток геморою викликано порушеннями гемодинаміки. В цьому випадку утворення гемороїдальних вузлів пов'язано зі зворотним напрямом венозного кровотоку, що викликано підвищенням внутрішньочеревного тиску [6, 9, 15, 29]. Крім того, підвищення венозного тиску і розширення ректального венозного сплетення можуть бути пов'язані з відкриттям артеріовенозного каналу [29, 30, 31, 32].

Основні симптоми геморою включають наступне:

Кровотеча (51 %): Одним із найпоширеніших симптомів геморою є виділення крові під час відходу. Кровотеча може бути видимою на туалетному папері, унітазі або краплями крові на стійках.

Зуд і дискомфорт (14 %): Люди з гемороєм можуть відчувати сильний зуд і дискомфорт в області ануса, особливо після відходу.

Біль (43 %): Геморої може супроводжуватися болем, особливо при утворенні тромбованих (запалених) гемороїдальних вузлів. Біль може бути гострим і інтенсивним.

Випадіння гемороїдальних вузлів (37 %): У важких випадках геморої може супроводжуватися випадінням гемороїдальних вузлів через анус. Це може бути болючим і потребує лікування.

Відчуття неповнозначеності при відході: Люди з гемороєм часто відчують відчуття неповнозначеності після відходу, навіть якщо стілець вже виведений.

Слизові виділення (2 %): Деякі пацієнти можуть помічати виділення слизу з ануса, що також може бути пов'язано з гемороєм.

Симптоми геморою можуть бути різні, від легких до важких. Дуже часто перебіг полипів та колоректального рака відбувається під маскою геморою [6, 8, 15, 25, 33].

Відчуття болю при хронічному геморою є причиною анальної тріщини [10, 34].

➤ Анальні тріщини – це досить поширене захворювання, і вони можуть виникати в будь-якому віці. Частота виникнення анальної тріщини зустрічається у 2-2,5 % населення (в основному жінки молодого та середнього віку) та складає 11-15 % серед захворювань товстої кишки [10, 34]. Анальна тріщина не є самостійною хворобою. Вона супроводжується (у 70 % випадках) хронічними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гастрит, холецистит тощо). Необхідно відмітити, що у 70 % пацієнтів з гемороєм спостерігається анальна тріщина. З віком стінка судин в анусі може ставати менш еластичною, що збільшує ризик розвитку анальних тріщин. Анальні тріщини можуть виникати з різних причин, основними з яких є:

➤ Механічні пошкодження слизової оболонки ануса, які можуть виникати через надмірне напруження при відході, особливо при запорах, об'ємні або тверді випорожнення, введення об'єктів у задній прохід (наприклад, пальця, термометра або приладів), анальний секс без відповідного змазування і захисту.

➤ Запори або хронічна діарея, при цьому надмірне напруження або подразнення слизової анусу рідкими випорожненнями підвищують ризик розвитку анальних тріщин. Ділянка слизових оболонок цих зон скарифіцируються, заглиблюються і так утворюються тріщини (поздовшний дефект слизової оболонки з чіткими краями і дном). При хронічних захворюваннях ці краї виразки ущільнюються, утворюється потовщення поліподібної сполученої тканини – “сторожовий вузлики”, а в проксимальній частині можуть утворюватися гіперпластичні анальні сосочок.

➤ Вагітність та пологи. Можливо збільшення тиску в малому тазу. Дане може сприяти розриву слизової оболонки ануса. Це частіше зустрічається у жінок оскільки до передньої частини анального каналу сходяться вульва, піхва і фіброзний центр промежини. Тому у жінок частіше відбувається тріщина в передній частині анального каналу. На бокових стінках це явище зустрічається рідко.

➤ Вживання гострої, приправленої або подразнюючої їжі, яка подразнює слизову оболонку ануса, може стати причиною утворення тріщин. Наявність геморою (розширених гемороїдальних вен) та деяких запальних захворювань аноректальної області (хронічний проктит або хронічний коліт) можуть також сприяти розвитку цього захворювання [10, 32, 34, 35].

Клінічна картина анальної тріщини може бути різною, іноді симптоми можуть виражатися легко, а іноді – дуже інтенсивно, і їх характер може варіювати в залежності від тяжкості і тривалості захворювання. При тріщинах анального каналу можливе відчуття болі, що пов'язано з подразненням нервових закінчень слизової оболонки. Спазм сфінктера заднього проходу, що спостерігається у 60 % хворих, після дефікації може тривати довго [10, 32, 33, 35]. Для гострих та хронічних тріщин характерна біль під час дефекації. Дане є причиною рідшої дефікації з боку хворого. А це, в свою чергу, сприяє розвитку закрепку. У деяких випадках при тривало існуючій анальній тріщині болі можуть бути відсутніми.

Більшість анальних тріщин можна успішно лікувати за допомогою консервативних методів, таких як застосування лікувальних мазей та кремів, дієти з високим вмістом баластних речовин, лікарських препаратів і змін у стилі життя. Важкі випадки можуть вимагати хірургічного втручання.

Парапроктит – це запальний процес, що розвивається в параректальної ділянці. Інфекція з прямої кишки розповсюджується в прямокишковий клітинний простір прямого кишковника [1, 9, 36]. У 98 % випадках у посівах виявляють стафілококи з кишковою паличкою [36, 37, 38, 39]. До причин виникнення парапроктиту також відносять запалення у криптах ануса, яке може призвести до утворення абсцесу (гноя) та механічні травми або роздерття околоректальної області.

При запаленні задньопрохідних пазух і анальних сосочків розвивається проктит, що представляє запальний процес, який впливає на слизову оболонку прямої кишки (ректум). Дане захворювання розвивається під впливом певних

факторів [2, 4, 7, 16, 40]: надмірне вживання гострих страв, пряностей, алкоголю; застійний проктит зустрічається у хворих, які траждають на закреп.

1.2. Основні принципи консервативної фармакотерапії проктологічних захворювань

Захорювання прямої кишки включає в себе більш десяти різних патологій з різними проявами симптомів. Тактика і вибір лікування цих залежать від певних факторів і ґрунтується на оцінці:

- загального стану пацієнта, вираженості больового синдрому;
- локалізації та ступені тяжкості захворювання;
- наявності ускладнень;
- бажання пацієнта щодо лікування захворювання [3, 7, 8, 25, 33].

На теперішній час при веденні проктологічних хворих використовують консервативну терапію, малоінвазивні методи, хірургічне втручання. Консервативну терапію рекомендують при комплексної передопераційної підготовки та післяопераційного відновлення пацієнтів [3, 7, 8]. Головна роль консервативної терапії у лікуванні пацієнтів полягає в тому, що її проводять у тих випадках, коли нерекомендоване оперативне втручання (похилий вік, вагітність) [25, 33, 41].

Місцеве лікування полягає у застосуванні супозиторіїв та мазей з анестезувальної, протизапальної, антимікробної дій. Основними напрямками консервативної терапії є: місцеве лікування із застосуванням супозиторіїв, кремів, мазей на основі кортикостероїдів, анестетиків, лубрикантів та венотоніків; модифікатори роботи ШКТ, що впливають на консистенцію та частоти випорожнень; флеботоніки (діосмін, троксерутин, похідні гінкго білоба та гідроксиетилрутозиди); нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) для зняття болі та запалення (анальгетики, кортикостероїди) [4, 8, 42, 43, 44, 45].

Для зняття больових симптомів використовують мазі з опіатами, ксилокаїном, аметокаїном та цинхокаїном, беладонною (зняття спазму

сфінктера) та нітрат срібла (прискорення загоєння). Авторами [13, 46] доведена ефективність застосування мазі, гелю, крему, супозиторіїв (солкодерм, проктозан, ауробін, ультрапрокт, лідокаїн/трибенозид (прокто-глівенол), пастеризан, бензокаїн (реліф аванс) при больовому синдромі.

Для лікування анальних тріщин та гострого внутрішнього геморою застосовують ніфедипін та ізосорбїду динітрат (мазь), що використовуються для лікування серцево-судинних захворювань [34].

При тромбозі гемороїдальних вен застосовують НПЗЗ місцевої дії, флеботоніки (гепарин, троксерутин). Якщо тромбоз гемороїдальних вузлів ускладнений запальним процесом м'яких тканин, хворому рекомендують застосовувати комбіновані препарати з вмістом анестезуючих, тромболітичних, протизапальних субстанцій, а також флеботонічні препарати комбінованої дії (детролекс), а при кровотечах - місцеві гемостатичні препарати у формі супозиторіїв (натрію альгінат, фенілефрин, свічки, що містять епінефрин, детралекс) [8, 42, 43, 44, 47].

Одним із ефективних засобів захисту периферичних ноцицепторів для зняття післяопераційного болю є НПЗЗ (кеторолаку трометамін, кетопрофен, лорноксикам, баралгін, вералган, спазмовералгін, спазмалгон). Механізм дії останніх полягає в інгібуванні синтезу циклооксигенази (ЦОГ) [43].

При виявленні перифокального запалення рекомендована антибактеріальну терапію – пероральні (ципрофлоксацин) або парентеральні антибіотики (цефазолін, оксацилін, цефатоксин та ін.) [36]. При цьому треба зазначити, що антибактеріальна терапія не виключає хірургічне втручання та інші компоненти медикаментозної терапії. Однак вона впливає на ефективність лікування хірургічної інфекції.

Враховуючи багатосимтомність проктологічних захворювань, для місцевої консервативної терапії доцільно вибирати ЛЗ, що впливає на кілька ланок захворювання. При цьому великої уваги заслугоує застосування препаратів на основі лікарських рослин та їх біологічно активних сполук в різних лікарських формах (ЛФ). Ефективність препаратів рослинного

походження обумовлено наявністю у складі препарату біологічно активних речовин, які проявляють протизапальну, спазмолітичну, репаративну, антибактеріальну дії препарату при ректальному застосуванні [47, 48, 49].

Асортиментний аналіз зареєстрованих на фармацевтичному ринку України препаратів різних форм випуску для ректального застосування складає 36 найменування препаратів. Серед такої невеликої кількості ректальних ЛЗ на долю супозиторіїв приходить 56,1 %, мазі – 36,2%, креми – 7,7%. Препарати іноземного виробництва становить 61,8 %, а вітчизняного – 38,2 % [43, 48]. Препарати комплексної дії, що містять субстанції рослинного походження складають 2,94 %. Такій невеликій відсоток препаратів природного походження обумовлює створення лікарських засобів для ректального застосування на основі біологічно активних речовин рослинного походження.

Для вилучення комплексу біологічно-активних речовин рослини використовують різні методи екстракції. При цьому на ефективність процесу екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС) впливають різноманітні фактори, зокрема, метод екстрагування, природа екстрагенту, температура та тривалість екстракції, різниця концентрацій, ступінь подрібнення ЛРС, її вологість, насипна густина, коефіцієнт набухання, поглинання тощо [45, 50, 51]. Вибір умов для проведення екстрагування залежить, насамперед, від природи речовин, які необхідно вилучити із ЛРС.

Одним із перспективних напрямків вилучення біологічно активних речовин з рослинної сировини є екстрагування газами у надкритичних станах. Технологія отримання CO₂ екстракту полягає у тому, що пропускають надкритичний газ в лікарську сировину, при цьому віддають екстрактивні речовини. Випаровування CO₂ з екстракту відбувається при вирівнюванні тиску, газ втрачає свою здатність до розчинення. Після очищення CO₂ відбувається зрідження його компресором. Очищений, зріджений газ використовують для повторного екстрагування речовин [45, 50, 51]. Дана технологія є перспективною через безпечність та економічність [51, 52, 53, 54].

Технологія екстрагування лікарської рослинної сировини надкритичними газами дозволяє отримувати екстракти принципово нового якісного рівня.

Екстракти, що отримані CO₂ екстрагуванням, знайшли широке застосування в фармацевтичній та косметичній технології. Так, CO₂ екстракт ромашки містить більше 40 компонентів, зокрема матрицин, бісаболол, лаурел тощо. При цьому у порівнянні з традиційними екстрактами, в яких основною діючою речовиною є хамазулен, продукт розпаду матрицину, CO₂ екстракти мають більшу фармакологічну активність і застосовуються як протизапальні, антимікробні, болезаспокійливі, регенеруючі засіби [51, 52, 53, 54].

Враховуючи комплексність фармакологічної дії CO₂ екстракту ромашки лікарської – протизапальну, протимікробну, регенеруючу, доцільне введення його до складу проктологічних лікарських препаратів.

1.3. Гіалуронова кислота. Роль в технології ліків та препаратів для лікування проктологічних захворювань

Гіалуронова кислота (ГК) або гіалуронат – лінійний глікозаміноглікан (рис. 1.1), що складається з повторюваних дисахаридів глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну, є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу.

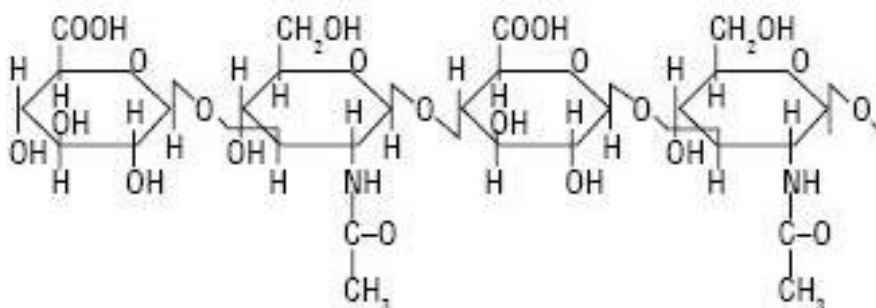


Рисунок 1.1 Фрагмент структури гіалуронової кислоти

В організмі ГК зустрічається у формі солі, гіалуронату, і міститься у високих концентраціях у м'яких сполучних тканинах, включаючи шкіру,

пуповині, синовіальної рідині та склоподібному тілі. Значні кількості ГК також містяться в легенях, тканини нирок, головного мозку та м'язів. Молекула ГК через наявність карбоксильних груп негативно заряджена, що дозволяє їй зв'язуватися з молекулами води з утворенням в'язких гелів, що, в свою чергу, разом із відсутністю імуногенності і токсичності зумовлює її використання у багатьох галузях [55, 56, 57, 58, 59, 60], зокрема медицині, фармації та косметології.

Гіалуронан є високогігроскопічним, і ця властивість вважається важливою для модуляції гідrataції тканин і осмотичного балансу. На додаток до своєї функції пасивної структурної молекули, гіалуронан також діє як сигнальна молекула, взаємодіючи з рецепторами клітинної поверхні та регулюючи клітинну проліферацію, міграцію та диференціацію [61, 62, 63, 64, 65, 66].

У фізіологічному розчині основа молекули гіалуронану зміцнюється завдяки поєднанню хімічної структури дисахариду, внутрішніх водневих зв'язків і взаємодії з розчинником. Аксиальні атоми водню утворюють неполярну, відносно гідрофобну поверхню, тоді як екваторіальні бічні ланцюги утворюють більш полярну, гідрофільну поверхню. Розчини гіалуронової кислоти виявляють дуже незвичайні реологічні властивості, є надзвичайно гідрофільними та володіють змащувальними та зволожуючими властивостями. Полімер у розчині набуває жорсткої спіральної конфігурації, що можна пояснити водневим зв'язком між гідроксильними групами вздовж ланцюга. У результаті утворюється спіральна структура, яка затримує воду приблизно в 1000 разів більше своєї ваги. При більш високих концентраціях розчини мають надзвичайно високу, але залежну від зсуву в'язкості структуру. 1 % розчин гіалуронової кислоти має желеподібну, але дуже рухливу структуру, тому має назву «псевдопластичного» матеріалу [59, 60].

Гіалуронова кислота відіграє важливу роль у розвитку хрящової тканини, підтримці синовіальної рідини та регенерації сухожилів [61, 62, 63, 64]. Відомо, що екзогенна ГК здатна вбудовуватися в хрящ, стимулювати синтез тканинних

інгібіторів матриксних металопротеїнів (ТІМР-1) хондроцитами, пригнічувати опосередковану нейтрофілами деградацію хряща та послаблювати ІЛ-1-індуковану дегенерацію матриксу, цитотоксичність хондроцитів та змінює поведінку імунних клітин. Ці функції проявляються у поглинанні реактивних вільних радикалів, отриманих з кисню, інгібуванні адгезії імунного комплексу до поліморфноядерних клітин, інгібуванні міграції та агрегації лейкоцитів і акрофагів і регуляції проліферації фібробластів [64].

Для лікування ушкоджень суглобів використовуються препарати гіалуронової кислоти з високою чи середньою молекулярною масою від 1000 кДа до 4 МДа, що, в першу чергу, пов'язано з тим, що природна синовіальна рідина людини містить ГК з подібною молекулярною масою [55, 65]. Внутрішньосуглобове введення ГК (вискосапплементація) при лікуванні остеоартриту дозволяє регулювати в'язкість синовіальної рідини та покращувати її амортизаційні та змащувальні властивості, що призводить до покращення фізіологічного середовища в ураженому суглобі, до зменшення болю та покращення рухливості. Наразі доступні два вискосапплементаційних продукти з гіалуроновою кислотою, які клінічно довели ефективність: природний гіалуронан (Hyalgan) і синтетичний гілан G-F 20 (Synvisc). Є дані про ефективність лікування внутрішньосуглобових пошкоджень та дегенеративних змін суглобового хряща вітчизняним препаратом на основі 1 %-го розчину гіалуронової кислоти «Сингінал» (табл. 1.1) [47, 55, 61, 67].

У високих концентраціях ГК присутня у шкірі та м'яких сполучних тканинах. Реологічні та структурні властивості ГК залежать безпосередньо від її молекулярної маси. Так, молекули ГК із високою молекулярною масою (>500 кДа) забезпечують миттєве інтенсивне зволоження слизової оболонки та шкіри, створюючи захисну плівку на її поверхні. Завдяки цим властивостям ГК знайшла широке використання в гінекології, зокрема для поліпшення функціонального стану жіночої статеві системи, відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви, після пологів та хірургічних втручань, як підтримуючий засіб при сухості слизової оболонки піхви у жінок у

менопаузальний період, для відновлення мікрофлори та для покращення якості інтимного життя [61, 68].

Таблиця 1.1

Препарати, що містять гіалуронову кислоту, представлені на українському фармацевтичному ринку

№ з/п	Назва	Форма випуску	Виробник/ країна
1	2	3	4
1	Гіалуронова кислота для попередження передчасного старіння, для суглобів і шкіри	Капсули 3 блістери по 10 шт	Фармаком, Україна
2	Б'юті Гіалуронова кислота + Біотин NATHEALTH (НатХелс)	таблетки шипучі для комплексного підходу вирішення проблем вікових змін шкіри упаковка 20 шт	Nathealth, Польща
3	Гіалуронова кислота К&Здоров'я для еластичності шкіри	таблетки 30 шт	Краса і здоров'я, Україна
4	Гіалуронова кислота супер форте	таблетки 150 мг 30 шт	Shenzen, Китай
5	Гіалуронова кислота для покращення стану волосся, нігтів та шкіри	капсули банка 60 шт	Грін-фарма, Україна
6	Гіалуронова кислота HYALURONICacid для підтримки пружності шкіри, росту нігтів і волосся	капсули фл. 30 шт	Кортес, Україна
7	POWERFUL (Поверфул) із вмістом гіалуронової кислоти 120 мг Гіалуронова кислота	Капсули банка 60 шт	Краса і здоров'я, Україна
8	Дієтична добавка для уповільнення процесу старіння шкіри VITAGEN (Вітаджен) №62 Гіалуронова кислота і кераміди	капсули флакон 60 шт	Biodeal pharmaceuticals, Індія
9	POWERFUL (Поверфул) із вмістом гіалуронової кислоти 120 мг Гіалуронова кислота	Капсули банка 60 шт	Краса і здоров'я, Україна
10	Гілайс Кеа згіалуронатом натрію 0,4 %	мазь очна, туба 5 г	NTC, Італія
11	Артелак Сплеск з гіалуронатом натрію 0,24%	розчин для очей та контактних лінз зволожуючий флакон 10 мл	Др. Герхард Манн, Німеччина

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
12	Розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення 0,16 %	контейнер полімерний 50 мл	Юрія фарм Україна
13	Краплі очні розчин офтальмологічний Риболізін з гіалуронатом натрія, амінокислотами та вітаміном В2	флакон 8 мл	Sooft Італія
14	Хіло-коМоД	очні краплі 1 мг/мл по 10 мл	УрСАФАрМ Арцнайmittel ГмбХ, Германія
15	Розчин для контактних лінз COMFORT LINE (Комфорт Лайн) багатоцільовий Aqua Comfort (Аква комфорт) з гіалуроновою кислотою	флакон 120 мл	Хайчанг контакт ленс, Китай
16	ПроФлекс Інтра медичний ортопедичний гель гіалуронату натрію для ін'єкцій	12 мг/мл в попередньо наповненому шприці 2,5 мл 1 шт 20 мг/мл в попередньо наповненому шприці 3 мл 1 шт	Дельта Медікел, Швейцарія
17	Адант	розчин для ін'єкцій 10 мг/мл	Мейджи Сейка каіша лтд., Японія
18	Гіалган	розчин для ін'єкцій 20мг/мл, р-н для ін'єкцій 30 мг/мл	Фідіа Фармацевтика С. п. А., італія
19	Куриозин	Гель 1,027 мг/г по 15 г в тубах р-н шкірний 2,05 мг/мл по 10 мл во флаконах	ТОВ «Гедеон ріхтер», Венгрія
20	Пов'язка стерильна Гиало4 Реген біоактивна на основі колагену і гіалуронової кислоти розмір	5 см x 5 см 5 шт	Euroresearch, Італія
21	Ревітакса свічки вагінальні для жінок для відновлення слизової оболонки піхви з гіалуроновою кислотою	Супозиторії 10 шт	Хелп, Греція
22	Регіанорм засіб профілактично гігієнічний з олією чайного дерева екстрактом алое та гіалуроновою кислотою	супозиторії вагінальні 10 шт	Монфарм, Україна

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
23	СантеФем	супозиторії вагінальні, 2,0	Лекхім, Україна
24	Гінодек 0,5% №7	вагінальний гель контейнер 5 мл,	Юрія-Фарм, Україна
25	Хлорофіліпт Синус спрей назальний з гіалуроновою кислотою	флакони 15 мл	Грін-фарма, Україна
26	Ізогідронік	гель для зволоження порожнини носу з гіалуроновою кислотою туба 20 г ВМП	Червона зірка Україна
27	Cicatridina (Цікатридіна) на основі гіалуронової кислоти	Мазь для зовнішнього застосування туба 30 г	Farma-derma, Італія

Також ГК показало ефективність при допоміжній терапії у пацієнтів, які зазнали променевої терапії органів малого тазу, яка була виражена у зменшенні запалення, покращенні стану тканин і пов'язаних із цим симптомів [69, 70, 71].

Гіалуронова кислота є відповідним вибором для матриці для підтримки дермальної регенерації, наприклад, зшиті гідрогелеві плівки ГК прискорюють загоєння ран, забезпечуючи високогідратне та неімуногенне середовище, яке сприяє відновленню тканин. Скаффолди ГА, культивовані *in vitro* з кератиноцитами та фібробластами, були використані для створення матеріалів, подібних до шкіри, включаючи два різних шари епідермальної та шкірної тканини. Крім того, завдяки своїй здатності утворювати гідратовані, розширені матриці, ГК також успішно використовується в косметичних цілях, таких як збільшення м'яких тканин. Авторами визначено, що головну роль належить ін'єкційним процедурам з ГК: біоревіталізація, біорепарація, мезотерапія, контурна пластика тощо [62, 70, 72, 73].

Похідні ГК з вищим ступенем сульфатації пов'язані з підвищеною здатністю запобігати згортанню крові та асоціюються зі зниженою адгезією тромбоцитів і утворенням тромбів. ГК також довела свою ефективність для підвищення сумісності серцево-судинних імплантатів, таких як судинні трансплантати та стенти. ГК є природним компонентом склоподібного тіла ока, і знайшла багато успішних застосувань в офтальмологічній хірургії. Крім

того, розчини ГК входять до складу очних крапель, і допоміжних засобів для відновлення тканин ока [62, 64, 69].

На Українському фармацевтичному ринку представлений великий асортимент індивідуальних та комплексних препаратів та дієтичних добавок в різних формах випуску ГК, що призначені для використання в офтальмології, гінекології, ортопедії, лікування ранових репаративних та спайкових процесів, поліпшення стану шкіри, волосся та нігтів (табл. 1.1).

Окрім традиційних лікарських форм ГК та її похідні є перспективними при розробці препаратів нового покоління. Дослідження останніх років показали доцільність використання гіалуронової кислоти та її похідних у різних терапевтичних системах доставки ліків, таких як системи доставки у формі гелю, плівки, наноемульсій, мікросфер, у поліелектролітних мікрокапсулах, на основі наночастинок, система доставки генів катіонного полімеру, тощо. Доведено що системи з ГК в якості носія мають уповільнене вивільнення, кращу цільову доставку та трансдермальне всмоктування. Наноматеріали на основі ГК є привабливими системами для цільової доставки протипухлинних агентів [62, 64, 69, 70, 74, 75, 76].

1.4. Біофармацевтичні аспекти створення ректальних лікарських засобів

Біофармацевтичні дослідження відіграють ключову роль у процесі розробки ЛЗ для лікування проктологічних захворювань, фармакотерапевтична дія яких значною мірою залежить від різноманітних фармацевтичних факторів [77, 78, 79], здатних суттєвим чином вплинути на фармакокінетичні параметри розроблюваного лікарського препарату [80, 81, 82, 83].

Застосування ректальних лікарських форм у терапії ректопатологій різного генезу має значні переваги у порівнянні із іншими шляхами введення [84, 85]. Крім того, ректальний шлях доставки ліків може бути корисним для ліків, які мають низьку стабільність, розчинність або проникність після

перорального введення, коли пероральний прийом виключений, наприклад, у пацієнтів, які відчувають нудоту та блювання, коли пацієнт непритомний, або для пацієнтів, які мають проблеми з ковтанням (наприклад, педіатричні та літні пацієнти). Хоча площа поверхні прямої кишки значно менша, ніж площа тонкої кишки, середовище в порожній прямій кишці вважається відносно постійним і стабільним, і це сприяє відтворюваному процесу всмоктування та має низьку ферментативну активність порівняно з іншими відділами шлунково-кишкового тракту. Крім того, препарати можуть частково обходити печінку після системної абсорбції, що зменшує ефект першого проходження через печінку [46, 86, 87]. Таким чином, ректальні лікарські форми можуть бути корисними для препаратів, які:

- піддаються високому метаболізму першого проходження через печінку,
- мають обмежене всмоктування у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту,
 - легко розкладаються або нестабільні в шлунково-кишковому тракті,
 - викликають подразнення слизової оболонки шлунка,
 - не можуть бути легко сформульовані для інших шляхів введення та
 - мають локалізовану дію в прямій або дистальній частині товстої кишки [88, 89, 90].

Абсорбція препарату після ректального введення визначається комбінацією факторів, пов'язаних із властивостями препарату, і факторів, пов'язаних з фізіологією людини.

Для того, щоб відбулося всмоктування, препарат повинен спочатку вивільнитися з лікарської форми, а потім бути розчиненими в невеликому об'ємі ректальної рідини перед тим, як перетнути шар слизу та епітелій. Це значною мірою залежить від виду лікарської форми, при цьому рідкі лікарські форми (наприклад клізми), мають більш швидкі показники всмоктування порівняно з твердими лікарськими формами (наприклад, супозиторії), які

вимагають дезінтеграції, розрідження та/або розчинення для вивільнення препарату [77, 46, 90, 91].

Слід зазначити, що швидкість вивільнення ЛЗ буде залежати від коефіцієнта його розподілу між основою-носієм і ректальною рідиною. Наприклад, препарати з високим коефіцієнтом розподілу є ліпофільними і містять жирову основу, що може призвести до повільного вивільнення препарату, порівняно з гідрофільними основами. Фізико-хімічні характеристики препарату (розчинність, ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу та розмір частинок) також впливатимуть на його здатність всмоктуватися ректальним шляхом. При цьому чим більша розчинність ЛЗ, тим швидша його абсорбція [90, 92].

Молекули АФІ переважно транспортуються пасивно шляхом парацелюлярної дифузії (міжклітиної) або трансцелюлярної дифузії (через клітину). На міжклітинну дифузію впливає багато факторів, але зазвичай вона пропорційна ліпідній розчинності препарату. За парацелюлярним механізмом транспортуються здебільшого гідрофільні та іонізовані молекул, а також високомолекулярні сполуки. При відносно нейтральному рН прямої кишки ЛЗ з константою кислотної дисоціації (pK_a) близькою або вище фізіологічного діапазону, як правило, легше всмоктуються, оскільки вони будуть переважно в неіонізованій формі [68, 91, 93].

Наявність оптимального балансу між гідрофільністю та ліпофільністю є важливим для ефективної ректальної доставки ліків. В ідеалі препарати повинні мати адекватні гідрофільні властивості, щоб розчинитися в ректальній рідині, і бути достатньо ліпофільними, щоб проникати через епітелій. Оскільки багато ліків, включаючи понад 40 % нових хімічних речовин, мають низьку розчинність у воді, було вивчено різні методи для підвищення їх розчинності. Це включає зменшення розміру частинок, утворення солей, використання поверхнево-активних речовин та інкапсуляцію АФІ до наночасток. Для лікарських форм у яких АФІ вводять за типом суспензії, розмір її частинок є важливою фізичною характеристикою оскільки має значний вплив на

швидкість розчинення та всмоктування ЛЗ [91, 94]. Вважається, що розмір часток 50-100 мкм є оптимальною, оскільки мінімізує як агломерацію, так і седиментацію. Слід зазначити, що розмір часток мало впливає на препарати, які добре розчиняються у воді [95].

На ректальний шлях введення може впливати і ряд фізіологічних та патофізіологічних факторів. При розробці ректальних лікарських форм для різних вікових груп важливо враховувати різницю анатомічних розмірів прямої кишки дорослих і дітей. Існує кілька груп пацієнтів, для яких ректальних лікарських форм слід уникати або використовувати з обережністю. Загалом, новонародженим препарати зазвичай не вводять ректально, оскільки це пов'язано з нестабільним всмоктуванням, а також ризиком пошкодження ніжної оболонки прямої кишки, що може призвести до інфекції [88, 96]. Також високим є ризик травми та подальшого інфікування ректальними лікарськими формами для пацієнтів з ослабленим імунітетом [97, 98, 99].

Патологічні стани також можуть впливати на ефективність ректально введених препаратів. Це включає колоректальні захворювання, такі як запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, геморой, анальні тріщини, нетримання кишечника та гострі шлунково-кишкові інфекції. Зміни в кількості абсорбованого препарату можуть виникати через зміни цілісності тканин, запалення слизової оболонки та перистальтики кишечника. Умови, які впливають на цілісність і бар'єрні властивості слизової прямої кишки (наприклад, місцева травма, анальні тріщини та запалення слизової оболонки), може посилити проникність епітелію і, отже, збільшити кількість препарату, що всмоктується слизовою оболонкою прямої кишки. Захворювання, які змінюють моторику шлунково-кишкового тракту, також можуть впливати на ефективність препаратів, що вводяться ректально, впливаючи на утримання, взаємодію зі слизовою оболонкою та час розпаду, розчинення та/або всмоктування ліків. Подібним чином препарати, які змінюють моторику шлунково-кишкового тракту (наприклад, опіоїди, антихолінергічні засоби, протидіарейні засоби, антациди, що містять алюміній або кальцій, препарати

заліза/кальцію, діуретики, верапаміл і клонідин), а також ліки, які можуть викликати діарею (наприклад, проносні, антибіотики, колхіцин), також можуть впливати на ректальне введення ліків [74, 96, 100].

При місцевому лікуванні проктологічних захворювань переважно застосовують препарати у формі супозиторіїв та м'яких лікарських засобів (МЛЗ) – мазей (35,3 %), гелів та кремів (8,8 %) [101].

Як відомо [67, 96, 97, 99, 102], у прямій кишці добре всмоктуються АФІ практично всіх фармакологічних груп. Швидкість всмоктування не тільки не поступається пероральним і парентеральним шляхам введення. Для забезпечення одночасної дії на різні ланки патологічного процесу доцільною є використання ЛЗ полікомпонентного складу [76, 97, 98, 103, 104].

М'які лікарські засоби мають важливе значення при лікуванні проктологічних захворювань через вплив на основні патогенетичні фактори: збудники захворювання, запальні, репаративні процеси [105]. Вивільнення АФІ з МЛЗ відбувається швидше порівняно з супозиторіями, оскільки не витрачається час на розчинення або розплавлення і фармакологічна дія настає майже негайно. Найбільш широко використовуваними МЛЗ для ректальної доставки ліків є гелі, гідрогелі, креми та мазі [101]. При цьому перевага віддається саме гелевим лікарським формам, оскільки вони мають кращі показники стабільності та здатності до рівномірного розподілу на ділянці шкіри, ніж мазі та креми, технологія їх виготовлення проста та недорога. Однак певним недоліком ректальних гелів є здатність до витікання під час аплікації [106, 107]. В'язкість гелів можна регулювати шляхом додавання співрозчинників (наприклад, гліцерину та пропіленгліколю) або електролітів. Здатність до рівномірного розподілу ректального гелю значною мірою залежать від таких властивостей, як мукоадгезія та в'язкість. Ці властивості також можуть впливати на місце доставки ліків і фракцію, яка піддається метаболізму першого проходження через печінку [108, 109].

1.5 Технологічні аспекти створення супозиторіїв та м'яких лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань

Традиційні ректальні лікарські форми, які застосовуються при лікуванні проктологічних захворювань, можна розділити на три групи [100, 101, 110, 111, 112]: рідкі (ректальні розчини), тверді (супозиторії, капсули, таблетки) та м'які лікарські форми (гелі, піни, креми) (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 Ректальні лікарські форми

Серед ЛЗ для ректального використання особливу увагу заслуговують супозиторії [101, 112, 113]. За визначеннями Європейської та Британської фармакопей супозиторії, що містять одну або декілька активних речовин, дисперговані або розчинені у основі. Супозиторії розчиняються або диспергуються або плавляться при температурі тіла [114, 115].

У супозиторіях діючі та допоміжні речовини є цілотною системою, що впливають на біодоступність ЛЗ. Гомогенні системи утворюються, коли субстанція розчиняється в основі, а гетерогенні – при введенні АФІ до основи за типом емульсії або суспензії [76, 82, 116]. Основа супозиторіїв, що займає до 90 % об'єма [116, 117, 118], має певні фізико-хімічні властивості та впливає на терапевтичну ефективність препарату [119, 120, 121, 122].

До супозиторних основ висувають низьку вимог [77]: температура плавлення (не вище 37 °С), індиферентність; фізико-хімічна стабільність; вивільнення АФІ.

В технології ліків використовують понад 100 супозиторних основ [77, 123], класифікація яких базується в основному на їх фізико-хімічних властивостях [87, 110, 111, 120].

Основи, з точки зору їх плавлення або розчинення, можна класифікувати наступним чином:

- основа, яка плавиться при температурі не вище 37 С (жир, олія);
- гліцерин-желатинова основа, яка поглинає воду та розчиняється з вивільненням АФІ;
- водорозчинні або змішувані з водою полімери або ПАР;
- група основ, яка містить розпушувачі, природні смоли, шипучі речовини, колаген, фібрин, гідрогелі та ін.

Найбільш зручною та використовуваною є класифікація за розчинністю супозитоних основ, за якою вони підрозділяються на [100, 112, 122, 123, 124, 125]:

- водорозчинні (гідрофільні)основи;
- емульсійні (діфільні) основи;
- жирові (гідрофобні) основи.

До складу супозиторіїв, для забезпечення певних реологічних властивостей, вводять і інші допоміжні речовини (емульгатори, антиоксиданти, стабілізатори) [100, 117, 125]. Основні групи та їх функції [126, 127, 128] наведено у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Допоміжні речовин, які входять до складу супозиторіїв

Групи допоміжних речовини	Функції	Приклади
1	2	3
Антиоксиданти	Запобігає окисленню основи або препарату	Альфа-токоферол

1	2	3
ПАР/ емульгатори, стабілізатори	Запобігає осіданню частинок суспензії, Стабілізація емульсій, Посилення розподілу основи по поверхні слизової, Збільшення швидкості вивільнення препарату з основи	1–10% силікагелю, Лецитин, Сорбітанові ефіри (Span®), Поліоксиетиленстеарати (Поліоксил®) Полісорбати (Tween®)
Зміцнювачі	Використовуються для основ з високою температурою плавлення, які схильні до ламкості	Полісорбат 80 Пропіленгліколь рицинова олія, олія мигдалю
Змашувачі для форм	Запобігає прилипанню супозиторіїв до форми	Мінеральне масло (для водорозчинних основ) Гліцерин або пропіленгліколь (для олійних основ)
Регулятори вивільнення	Уповільнене вивільнення лікарської речовини з основи супозиторі	Метилцелюлоза, Колоїдний оксид кремнію, Алюмінію моностеарат
Евтектичні агенти	Знижують температуру плавлення	Олія солодкого мигдалю, Рідкий парафін
Затверджувачі	Підвищує температуру плавлення	Білий віск, Цетиловий віск, Бджолиний віск

Регулювати профілі вивільнення АФІ можна за допомогою супозиторіїв порожнистого типу, які мають порожнистий простір у центрі, заповнений лікарським засобом у твердій, рідкій або м'якій формі [129, 130, 131]. Тверда зовнішня оболонка супозиторія може складатися з гідрофільних або ліпофільних матеріалів і може включати інші компоненти для надання додаткових властивостей для вивільнення АФІ (мукоадгезія, уповільнене вивільнення) [122, 133, 134]. Крім того такий технологічний прийом запобігає будь-якій взаємодії між препаратом і матеріалом основи [125, 134, 135, 136].

М'які лікарські засоби (креми, гелі та мазі) займають друге місце після супозиторіїв при місцевому лікуванні проктологічних захворювань, зазвичай, це однодозові лікарські форми, призначені для введення у пряму кишку, які відпускаються у контейнерах, споряджених підходящим аплікатором [99].

Фізико-хімічні властивості АФІ (наприклад, молекулярна маса, розчинність, рКа, стабільність) і необхідна швидкість всмоктування є

важливими факторами для визначення того, який тип основи буде оптимальним для забезпечення максимальної ефективності МЛЗ. Відомо що, гідрофільні ЛЗ мають тенденцію демонструвати краще вивільнення в ліпофільних основах, а ліпофільні лікарські засоби мають краще вивільнення в гідрофільних основах [91, 110, 111, 115, 122].

Результати багатьох досліджень показують, що для лікування проктологічних захворювань клінічно виправданим є використання препаратів місцевої дії, зокрема мазей на гідрофільних та емульсійних основах. Останім властиві осмотична активність та проникнення АФІ до очагів паталогічних процесів [137, 138, 139, 140].

Серед МЛЗ для лікування проктологічних захворювань широке розповсюдження отримали гелі. Їм притаманні висока біодоступність, простота та зручність застосування [43, 141, 142].

Одним із головних досягнень у технології ректальних лікарських форм є розробка рідких супозиторіїв, які за своїми технологічними властивостями більше подібні до м'яких лікарських форм. Це включає розробку рідких супозиторіїв, що містять термочутливі полімери, мукоадгезивні полімери, або комбінація термочутливих і мукоадгезивних полімерів. До термочутливих полімерів, які найчастіше використовуються у фармацевтичних препаратах, відносяться поллоксамери, які є нетоксичними амфіфільними речовинами, і здатні до зворотнього термічного гелеутворення [143, 144]. Це дозволяє їм залишатися в рідкому стані при кімнатній температурі та перетворюватися на гелеподібну консистенцію при температурі тіла, що забезпечує легкість введення в організм, зменшує витік, обмежує поширення в порожнині прямої кишки та покращує контакт із поверхнею слизової прямої кишки. Проте поллоксамерні гелі самі по собі можуть мати неадекватну мукоадгезію, слабку механічну міцність і високу проникність для води [145, 146].

Тому для покращення міцності гелю та мукоадгезії їх використовують в комбінації з мукоадгезивними полімерами (наприклад, карбопол, альгінат натрію, полікарбофіл, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза та

метилцелюлоза). Карбоксильні групи в мукоадгезивних полімерах можуть міцно зв'язуватися з перехресно зв'язаним полоксамерним гелем, таким чином розміщуючи його молекули між гелем для підвищення загальної міцності [137, 138, 139]. Крім того, мукоадгезія посилюється завдяки водневим зв'язкам полімерів з олігосахаридними ланцюгами шару слизової оболонки прямої кишки через гідроксильні та карбоксильні групи [139, 147, 148, 149]. Посилене утримання цих гідрогелів на слизовій оболонці сприяє кращому вивільненню та всмоктуванню АФІ [150, 151, 152]. Слід зазначити, що полімери ефіру целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза та метилцелюлоза) також мають характеристики контрольованого вивільнення [153, 154, 155]. Ці гідрогелі здатні з часом набухати, що також дозволить інкапсульованому препарату вивільнятися з постійною швидкістю [31, 144, 117, 157, 158, 159].

Висновки до розділу 1

1. Вивчено етіологію та патогенез захворювань товстої кишки та причини розвитку проктологічних захворювань: екологія, спосіб життя, їжа.

2. Доведено, що захворювання прямої кишки включає в себе більш десяти різних патологій з різними проявами симптомів. Тактика і вибір лікування ґрунтується на оцінці загального стану пацієнта, вираженості больового синдрому; локалізації та ступені тяжкості захворювання; наявності ускладнень; бажання пацієнта щодо лікування захворювання.

3. Показана доцільність місцевого лікування проктологічних захворювань, що полягає у застосуванні супозиторіїв та ЛЗ у формі мазі, крему та гелю з анестезувальної, протизапальної, антимікробної дій.

4. Багатосимтомність проктологічних захворювань вказує на доцільність вибору ЛЗ для місцевої консервативної терапії препаратів на основі лікарських рослин та їх біологічно активних сполук в різних лікарських формах.

5. Асортиментний аналіз зареєстрованих на фармацевтичному ринку України препаратів різних форм випуску для ректального застосування показав наявність 36 найменування препаратів, зокрема супозиторіїв 56,1 %, маззей 36,2%, кремів – 7,7%. Кількість препаратів рослинного походження складають 2,94 %.

6. Показано перевагу технології та перспективність через безпечність та економічність екстрагування біологічно-активних речовин із рослинної сировини газами у надкритичних станах, що дозволяє отримувати екстракти принципово нового якісного рівня – CO₂ екстракти.

7. Обґрунтована доцільність використання гіалуронової кислоти та її похідних у різних терапевтичних системах доставки ліків, зокрема в ректальних лікарських формах.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

Конструювання нового ЛЗ включає ряд дослідницьких компонентів, зокрема: формулювання проблеми, враховуючи медико-біологічні та медико-соціальні аспекти, бібліосемантичного аналізу, визначення мети та завдання дослідження на підставі маркетингового аналізу зареєстрованих в країні лікарських засобів, розробка складу та технології ЛЗ, встановлення норм якості препарату (рис. 2.1).

Для реалізації мети дослідження необхідно науково-методологічне обґрунтування та розробка алгоритму дій. Методологічний підхід базується на реалізації комплексу теоретичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, що забезпечує отримання якісної продукції. Загальна схема методології включає 6 блоків досліджень. Кожний блок завершується отриманням проміжного продукту, який стає предметом дослідження для наступного блоку.

Перший блок полягає у виявленні сучасних тенденцій лікування проктологічних захворювань та лікарські засоби для них, аналіз літературних джерел та патентного пошуку щодо розробки іноваційних ЛЗ на основі сучасних досягнень фармацевтичної, медичної науки та технологій. На даному етапі обов'язковим є також проведення маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України, що спрямовано на задоволення потреб споживача, зокрема забезпечення населення медикаментами і засобами медичного призначення. Отже, необхідний постійний моніторинг ринку задля пошуку нових напрямків та іноваційних технологій.

Другий блок – обґрунтування вибору основи. Він включає вивчення показників осмотичної активності, структурно-механічних досліджень, термо-і колоїдної стабільності композицій, вибір методів та методик дослідження, опрацювання методик виявлення та визначення АФІ.



Рисунок 2.1 Схема методологічного підходу до розробки ЛЗ у формі супозиторіїв та мазі для проктології

Третій блок дослідження полягає у вивченні впливу фармацевтичних факторів на спосіб введення АФІ до основи, залежність вивільнення АФІ з основи в залежності від технології виготовлення та допоміжних речовин, а також залежність антимікробної активності композиції від фармацевтичних факторів, зокрема технології виготовлення, допоміжних речовин та способу введення АФІ до основи.

Четвертий блок дослідження – технологічний блок. Він полягає у обґрунтування технологічного процесу з встановленням критичних точок виробництва, специфікації препарату. Даний блок також включає вивчення фармакотехнологічних та фізико-хімічних показників ЛЗ в процесі встановлення умов та термінів зберігання.

П'ятий блок дослідження – вивчення специфічної активності препарату, встановлення ступеня безпечності та проведення мікробіологічних досліджень щодо показника мікробіологічної чистоти, що в свою чергу теж є показником безпечності препарату.

В процесі розробки складу та технології ЛЗ передбачається проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень, що дозволяє всебічно вивчити властивості препарату з покроковим обґрунтуванням складу та технології розробленого препарату. Отримані результати підтверджуються статистичним аналізом.

2.1 Аналіз фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ для проктології

Фармацевтичний ринок України [160] є однією з важливішою складовою в економіці держави.

Специфіка маркетингу фармацевтичного ринку лікарських засобів полягає в особливості лікарського препарату як товару та визначається його споживчими властивостями: ефективністю, безпекою; фармакоекономікою

лікування, режиму дозування, доступністю тощо. А особливість ринку ЛЗ полягає у наявності оригінальних та генеричних лікарських препаратів.

При вивченні фармацевтичного ринку України використовували дані Державного реєстру ЛЗ [161], Компендіуму (2022р), а також статистичні методи аналізу.

Згідно Державного реєстру ЛЗ України (станом на 17.10.2022 р.) в реєстрі налічується 14275 ЛЗ вітчизняного (4354 найменувань) та 9921 найменувань іноземного виробництва. Кількість готових ЛЗ складає 11276 найменувань. Співвідношення іноземних готових ЛЗ до вітчизняних складає 1,98 (рис. 2.2).

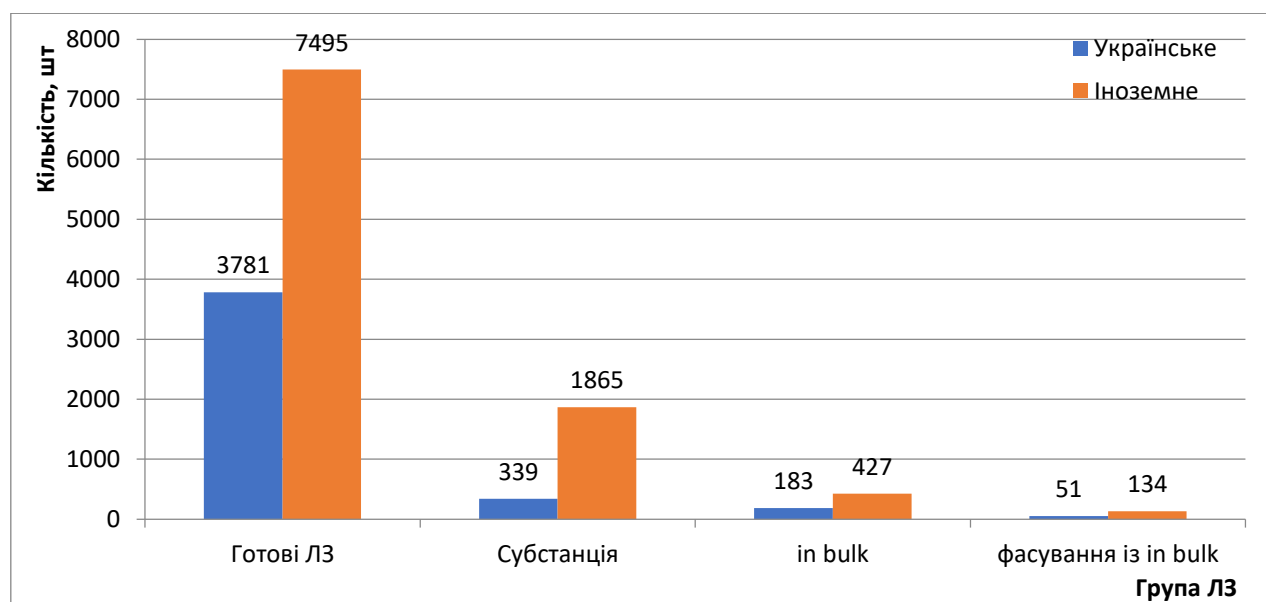


Рисунок 2.2 Діаграма кількості препаратів в залежності від груп

В першу чергу нами вивчено ринок готових ЛЗ у формі супозиторіїв. За результатами аналізу Державного реєстру ЛЗ України доведено, що в країні зареєстровано 134 найменувань лікарських засобів у формі супозиторіїв, що складає 1,19 % від загальної кількості готових лікарських засобів (11276 найменувань). Серед супозиторних ЛЗ 54,48 % (73 найменувань) складають препарати вітчизняного виробництва, 45,52 % (61 найменування) – іноземного виробництва.

Асортиментний аналіз супозиторних ЛЗ за країнами-виробниками показав, що на фармацевтичний ринок України надходять препарати з 15 країн світу. Найбільшу кількість супозиторних ЛЗ в Україні зареєстровано країнами Німеччина (12), Італія (8), Індія (9), Франція (9), Польща (5) та Туреччина (4). Іншими країнами представлені від 1 до 4 найменувань супозиторних ЛЗ (рис. 2.3).

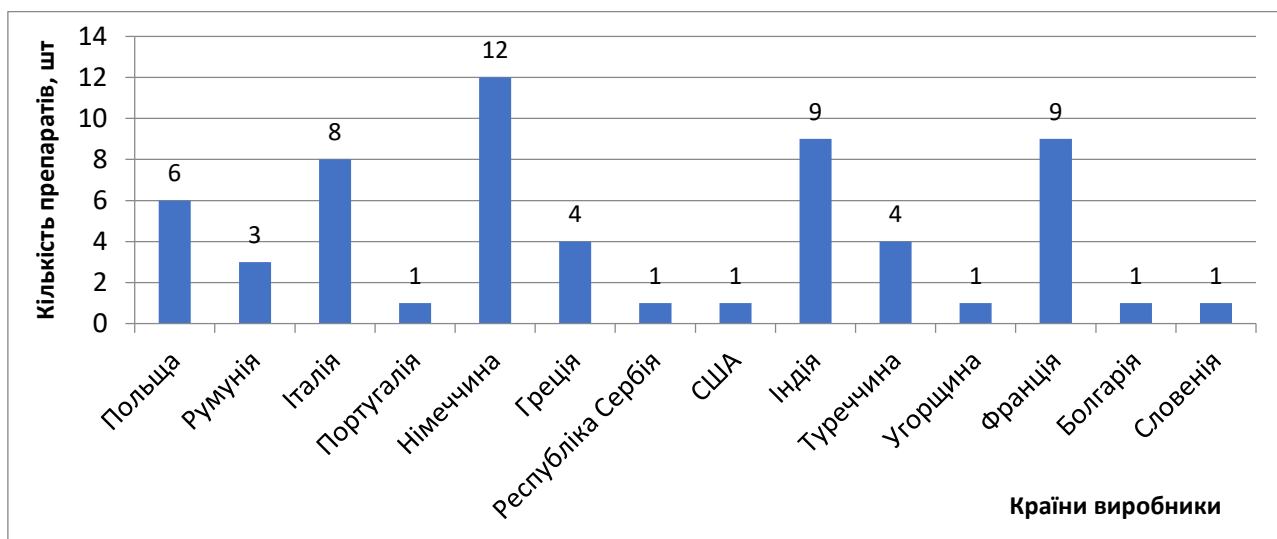


Рисунок 2.3 Діаграма кількості препаратів іноземних фірм-виробників

Загальна кількість АФІ, що входять до складу 61 препаратів (іноземне виробництво), складає 37 найменувань, з них 20 є активними компонентами 46 найменувань ЛЗ. Вони представлені у вигляді монопрепаратів в різних дозировках та фірм виробників (рис. 2.4).

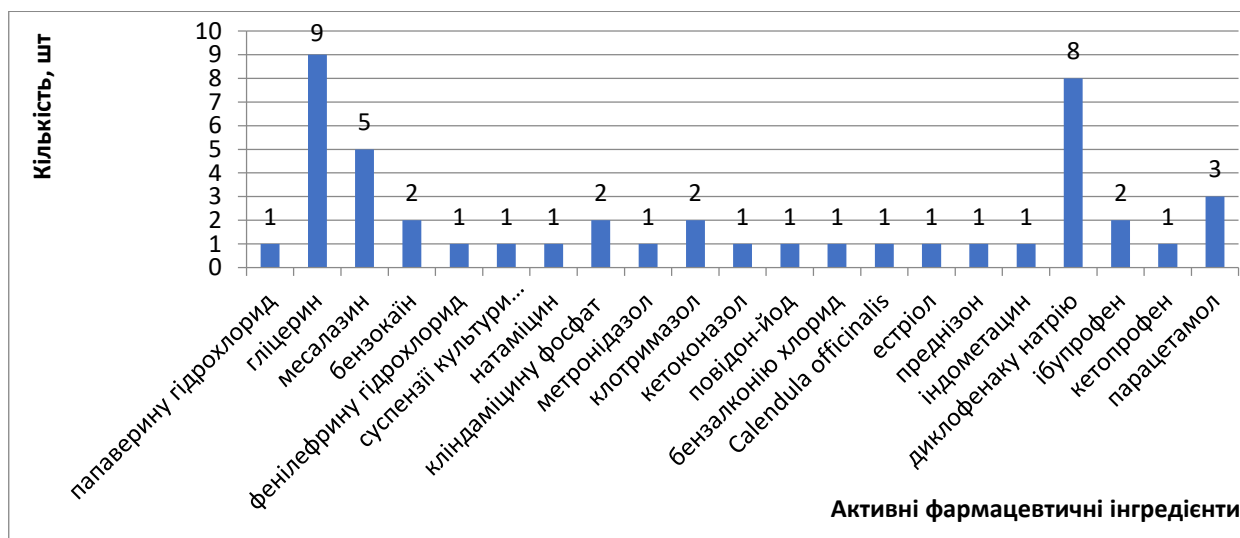


Рисунок 2.4 Діаграма кількості АФІ, що входять до складу монопрепаратів

Комбіновані ЛЗ представлені 14 найменуваннями препаратів, до містять 25 найменувань АФІ (рис. 2.5).

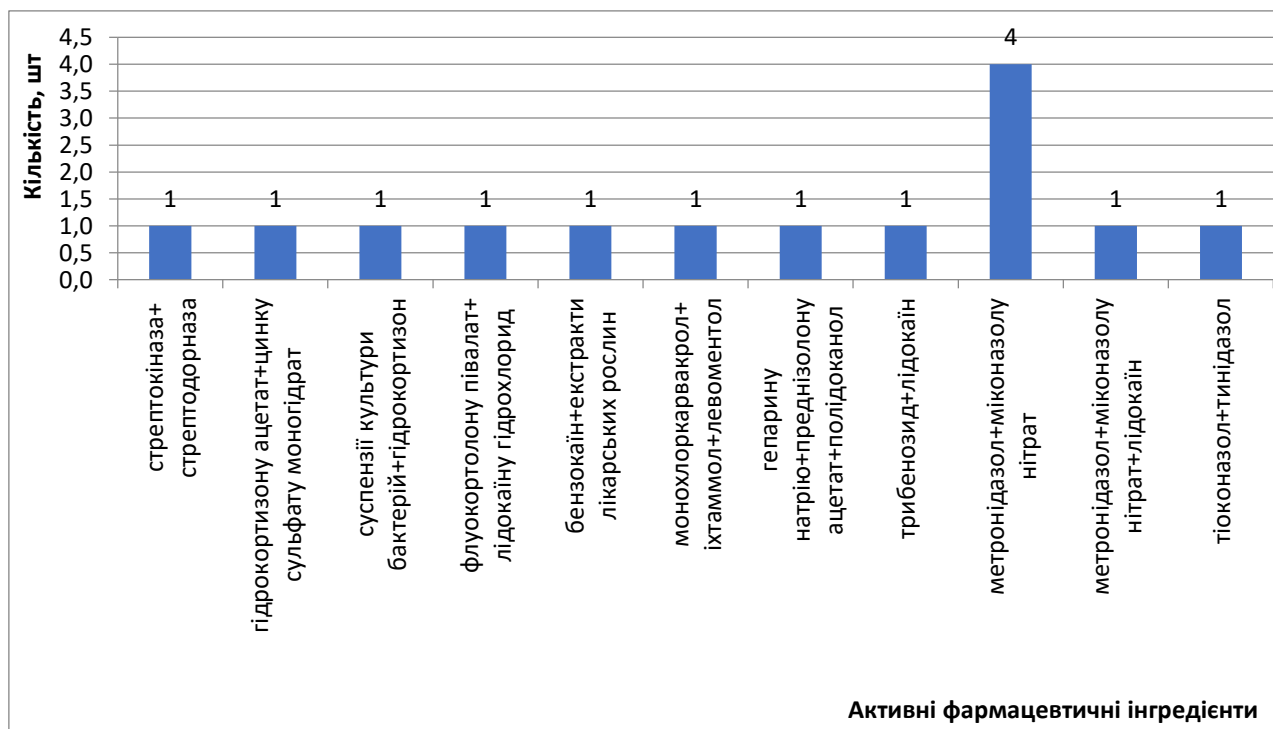


Рисунок 2.5 Діаграма кількості АФІ, що входять до складу комбінованих ЛЗ

Кількість ЛЗ українського виробництва у формі супозиторіїв складає 73 найменувань. Основними виробниками є ПАТ "Лекхім-Харків"; ТОВ "Фармекс груп", Україна; ПАТ "Монфарм", Україна (рис.2.6).

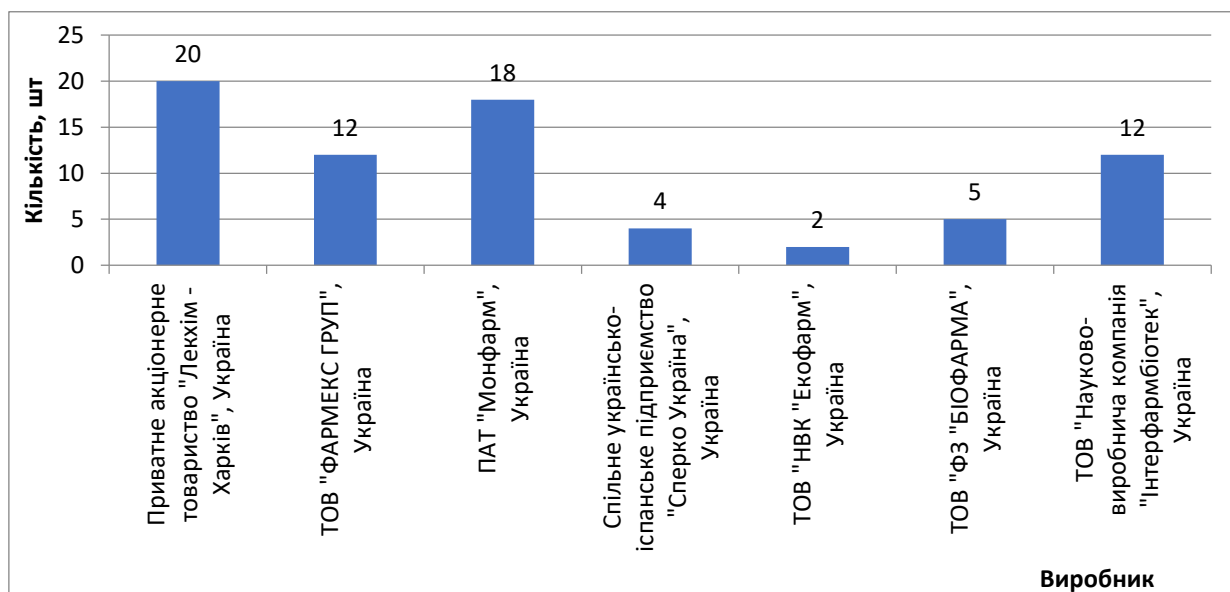


Рисунок 2.6 Діаграма кількості АФІ, що входять до складу монопрепаратів вітчизняного виробництва

Слід зазначити, що до складу супозиторіїв Українського та імпорного виробництва входять АФІ, що істотно відрізняються.

Вітчизняна промисловість виробляє 73 найменувань ЛЗ, з яких 66 – представлені у вигляді монопрепаратів (рис. 2.7), а 7 – комбінованих (рис. 2.8). Активні фармацевтичні інгредієнти, що найчастіше повторюються серед ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, є гліцерин, диклофенак натрію та парацетамол.

Асортиментний аналіз зареєстрованих ЛЗ показав, що на ринку України зареєстровано 1 найменування супозиторії іноземного виробництва, що містить активну речовину рослинного походження (0,74 %) та 9 (6,66 %) – українського виробництва. Із 9 найменувань супозиторіїв Українського виробництва 4 препарати містять екстракт беладони густий в комбінації з іншими АФІ (2 найменування) і 2 – у формі монопрепаратів.

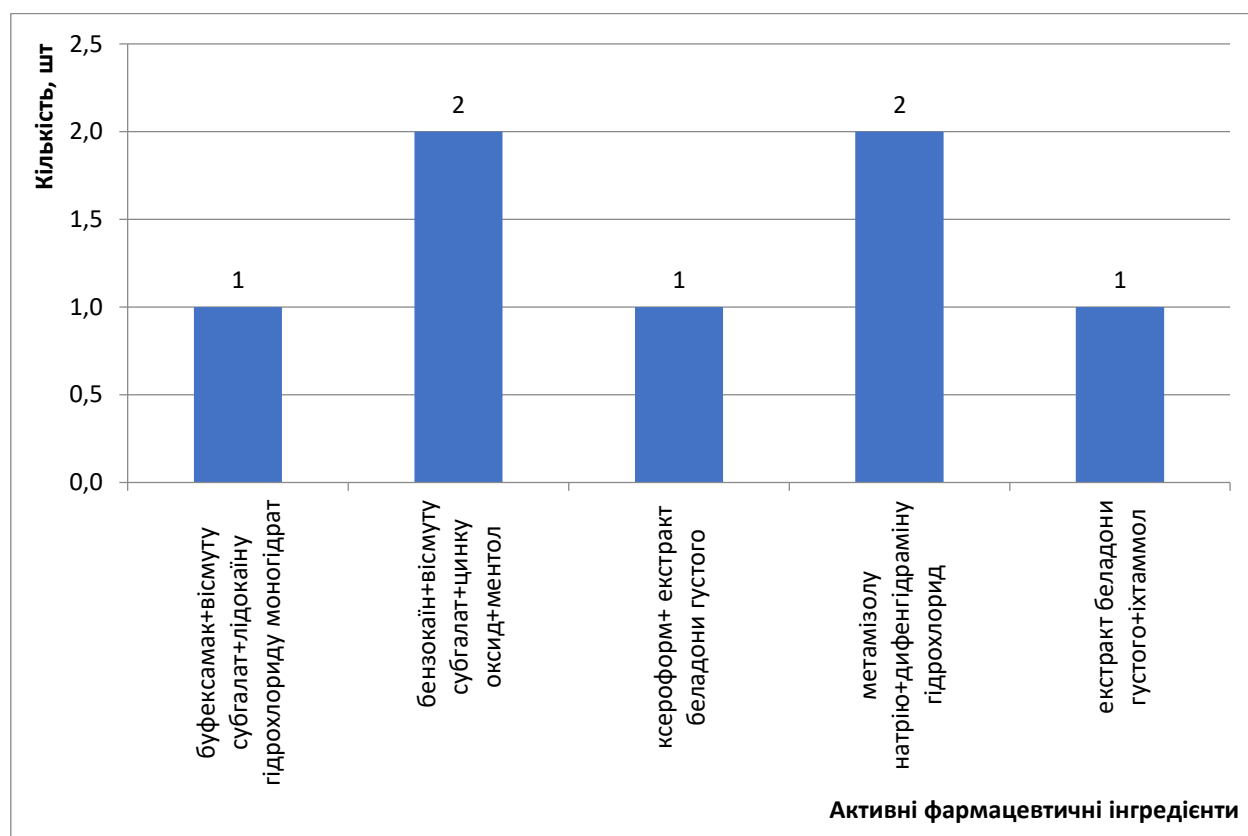


Рисунок 2.8 Діаграма кількості АФІ у складі комбінованих ЛЗ, що випускаються вітчизняними виробниками

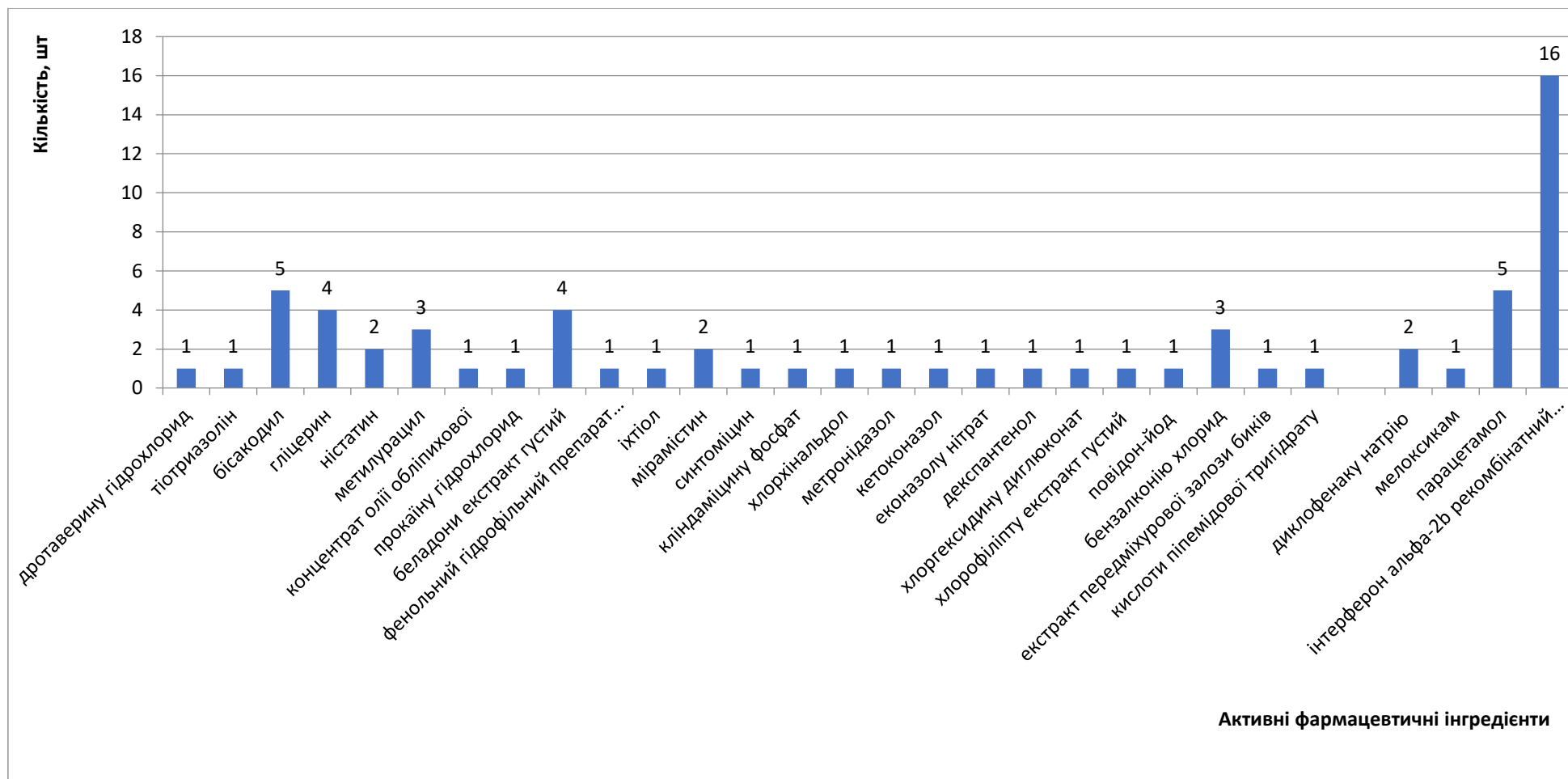


Рисунок 2.7 Діаграма кількості АФІ у складі монопрепаратів, що випускаються виробниками України

Згідно із класифікаційною системою АТС (табл. 2.1) встановлено, що зареєстровані супозиторні ЛЗ поділяються на 9 груп та 25 підгруп, серед яких найбільшу кількість складають препарати групи G (за АТС класифікацією) – по 12,69 % іноземного та Українського виробництва, групи А – 11,19 % іноземного та 13,43 % вітчизняного виробництва) та групи С – 8,21 % іноземного та 7,46 % Українського виробництва.

Таблиця 2.1

Аналіз ЛЗ у формі супозиторіїв за класифікаційною системою АТС

№ з/п	За класифікаційною системою АТС		Виробництво/кількість	
	група	підгрупа	іноземне	вітчизняне
1	А	A03A D01	1	1
2		A03A D02		1
3		A06AX01	9	6
4		A07AA		2
5		A05B		1
6		A07EC	5	
7		A06AB02		3
8		A14B		3
9		A16AX		1
10	В	B01A	1	
11	С	C05AA	3	
12		C05AD	3	4
13		C05AX	5	6
14	G	G01A	14	12
15		G02BB	1	3
16		G02CC	1	
17		G02CX		1
18		G03CA	1	
19		G04B		1
20	J	J01MB		1
21		J05A X20**		1
22	L	L03A		16
23	H	H02AB	1	
24	M	M01A	12	3
25	N	N02B	3	7

Требо зазначити, що деякі супозиторії входять одночасно в різні групи класифікаційної системи АТС. Наприклад, супозиторії, що містять бісакодилу входять до підгрупи і А06АХ01, й А06АВ02. Однак, у зв'язку з тим, що метою нашого дослідження було вивчення ринку ЛЗ у формі супозиторіїв, нами не враховано дублювання їх в різних групах класифікаційної системи АТС.

Засоби для лікування геморою та анальних тріщин, за класифікаційною системою АТС, С05А наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Засоби для лікування геморою та анальних тріщин за класифікаційною системою АТС С05А

№ з/п	За класифікаційною системою АТС	Виробництво/ Кількість		Лікарська форма				
		група/підгрупа	імпортне	вітчизняне	м'які ЛЗ			супозиторії
					м	к	г	
1	С05А (ЛЗ для лікування геморою та анальних тріщин)	22	16	19			19	
1.1	<i>С05АА - Кортикостероїди</i>	5		2			3	
1.1.1	<i>С05АА01–Гідрокортизон</i>	3		1			2	
1.1.2	<i>С05АА08– Флуокортолон</i>	2		1			1	
1.2	С05АD– місцевоанестезуючі засоби	2	3	1			4	
1.2.1	<i>С05АD03–Бензокаїн</i>	2	2	1			3	
1.2.2	<i>С05АD05–Прокаїн</i>		1				1	
1.3	С05А Х (інші ЛЗ місцевого застосування для лікування геморою та анальних тріщин)	15	13	16			12	
1.3.1	<i>С05АХ03 – інші препарати, комбінації</i>	15	13	12	4		12	

Примітка: м – мазь; к – крем; г – гель

З представлених у табл. 2.2 даних видно, що кількість ЛЗ групи C05A складає 38 найменувань, зокрема 22 – іноземного та 16 – вітчизняного виробництва. Кількість МЛФ та супозиторіїв складає по 19 найменувань. Якісний аналіз в середині групі серед МЛФ показує, співвідношення кількості мазі та крему складає 15 до 4 відповідно. Лікарські засоби у формі гелю в даній групі C05A відсутні.

Вивчення складу зареєстрованих ЛЗ даної групі C05A є немало важливою, оскільки даний аналіз дозволить окреслити основні напрямки вибору допоміжних речовин. Так, доведено, що найчастіше використовується для виготовлення основи супозиторіїв тригліцериди середнього ланцюга, твердий жир, ПЕГ 1500, ПЕГ 400, гліцерин, напівсинтетичні гліцериди, ланолін (табл. Г Додатку Г). У даній табл.Г Додатку Г наведено склад не тільки зареєстрованих, але й тих препаратів, що відносяться до категорії БАД.

На наступному етапі дослідження нами вивчено кількість м'яких ЛЗ у формі мазі, крему, гелю, пасти та лініменту (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Зареєстровані МЛЗ за класифікаційною системою АТС

Код за класифікаційною системою АТС	Лікарська форма				
	гель	крем	мазь	паста	лінімент
A	17				
C		4	15		
D	23	140	133	4	13
G	15	10		2	
M	70	8	26		1
N	3	2			
P		1	2		
R	1				
S	3		16		
Σ	132	165	192	6	14

Отримані табличні дані (табл. 2.3) показують, що зареєстровано 132 найменування ЛЗ у формі гелю, 165 – крему, 192 – мазі, 6 – пасти та 14 – лініменту: паста<лінімент<гель<крем<мазь. В той ж час для лікування геморою та анальних тріщин зареєстровано тільки мазь і крем у кількості 15 і 4 найменування відповідно. Отже, актуальним напрямком є розробка м'яких ЛЗ у формі крему та гелю. Крім того, аналіз маркетингових досліджень дозволило встановити перспективу створення комбінованих препаратів з бензокаїном, гіалуроновою кислотою та екстрактом рослинного походження. Серед екстрактів рослинного походження нами обрано CO₂ екстракт ромашки, який має антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну дію. На наш огляд поєднання в одній ЛФ трьох АФІ (бензокаїн, гіалуронова кислота, CO₂ екстракт ромашки) буде направлено на усунення болі та надання антимікробної, протизапальної та ранозагоювальної дії.

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження стали опрацьовані супозиторії та МЛЗ у формі гелю для лікування запальних захворювань кишківника та анальних тріщин на основі бензокаїна, гіалуронової кислоти та екстракту ромашки (CO₂).

У розділі 2.2 наведена стисла характеристика АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу опрацьованих ЛЗ.

Характеристика АФІ

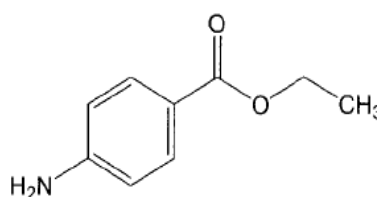
CO₂ екстракт ромашки (МКЯ ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків) – густа, слаботікуча масляниста маса від жовтуватого-болотного до темно-болотного кольору, з віскоподібними включеннями з яскраво вираженим характерним запахом. Розчинений у спиртах і оліях, нерозчиний у воді.

Даний екстракт використовується в медичній практиці як засіб, що нормалізує роботу кишківника. Екстракт ромашка широко використовується в парфюмерно-косметичній продукції (0,1 % – 0,5 %), а також у засобах

особистої гігієни та побутової хімії (зубні пасти, креми, шампуні проти лупи, масажні олії), у складі лікувальних засобах (0,6 % - 2,0 %).

CO₂ екстракт ромашки містить: терпеноїди (α , β -фарнезен, кубен, лепідозен, сесквіфелландрен, спатуленол, бісаболол, хамазулен), жирні кислоти (меристинова, олеїнова, пальмітинова, тинолеїнова, стеаринова, ейкозанови), токофероли, стигмастероли (моретінол, таракастерол).

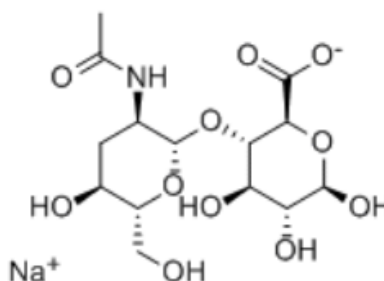
Бензокаїн (Benzocaine. ДФУ вид. 2, Т. 2, С. 91 [164].



М.м.165,19

Майже білого кольору або безбарвний кристалічний порошок, що мало розчиняється у воді, легко - у 96 % етанолі, макроголах.

Гіалуронова кислота (натрію гіалуронат низькомолекулярний). Ph Eur 6.0, P. 2904 [163].



Мм 1,500 kDa

CAS:9067-32-7

Білий або майже білий, дуже гігроскопічний аморфний порошок. Він у воді утворює прозорий гелю. рН 5,0-8,0.

Характеристика допоміжних речовин

Твердий жир. ДФУ 2.0, Т. 2, с. 608. [162]

Воскоподібна маса від білого до світло-жовтого кольору.

Поліетиленгліколь 1500. ПЕГ 1500. ДФУ вид. 2, Т. 2, С. 424-427. [162]

Мм 1450-1550 г/моль

Продукт полімеризації етиленгліколю (окисі етилену). Біле воскове тверде тіло, легко розчиняється в жирах.

Емульгатор №1. ТФС 42У-209-1043-99.

Жирна на дотик буруватого кольору тверда маса. Змішується з жирами, а також з рослинними та мінеральними оліями. ГЛБ дорівнює 10,4

Масло вазелінове. ДФУ вид. 2, Т. 2, С. 110 [162].

Безбарвна масляниста рідина. Не розчиняється у воді, мало - в етанолі.

Вода очищена. ДФУ 2.0, Т. 2, с. 129 – прозора, без запаху і смаку безбарвна рідина, рН 5,0-6,8.

2.3 Методи дослідження

Органолептичні. Опис. Відповідно до ДФУ 2.0, Т.1 [166] «Ректальні супозиторії», «М'які лікарські засоби для ректального застосування», «М'які лікарські засоби для місцевого застосування».

Фізико-хімічні. Розчинність. Проводять за методикою ДФУ 2.0, Т.1, пункт 1.4.

рН водного розчину визначали потенціометричним способом (ДФУ 2.0, том.1, пункт 2.2.3): 1 супозиторії поміщали у мірну колбу об'ємом 100 мл та при перемішуванні додавали води очищеної (50-60 мл) до повного розчинення супозиторії (на водяному огірнику). Ожолоджували та доводили об'єм розчину водою очищеною до мітки (100 мл). Отриманий розчин вимірювали, визначаючи показник рН (супозиторії) [80].

Визначення показника *рН* м'яких ЛЗ проводили відповідно до методики ДФУ 1, п.2.2.3 (гель) [165].

Фармакотехнологічні. Стійкість супозиторіїв до руйнування визначали відповідно до методики ДФУ 2.0, том.1, пункт 1.4.

Розпаданя супозиторіїв - ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.2.

Визначення *однорідності маси супозиторіїв* проводили за ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5.

Визначення *однорідності вмісту* випробування - ДФУ, Т.1, пункт 2.9.6.

Визначення *часу повної деформації* супозиторій - ДФУ 1, с. 505.

Визначення *показника температура плавлення* (відкритий капілярний метод) - ДФУ 1, с. 27.

Визначення *показника температури тверднення* супозиторій - ДФУ 1, с. 29.

Стійкість супозиторіїв до руйнування визначали за методикою ДФУ 2.0, пункт 2.9.24.

Маса вмісту контейнера для МЛЗ визначали згідно ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.28.

Дослідження *кислотного* (ДФУ 2.5.1), *йодного* (ДФУ 2.5.4) та *перекисного числа* (ДФУ 2.5.5) проводили [80] під керівництвом проф. О.М. Близнюк на базі Національного технічного університету «ХПІ», м. Харків.

Кислотне число обчислювали за формулою (2.1):

$$IA = \frac{5,610 \times n}{m}, \quad 2.1$$

n – 1 М розчину калію гідроксиду, витрачена на титрування, у мілілітрах;
5,610 – кількість калію гідроксиду, що відповідала 1 мл 0,1 М розчину калію гідроксиду, мл;

m – маса речовини, г.

Йодне число (II) обчислювали за формулою (2.2):

$$II = \frac{1,269 (n_2 - n_1)}{m}, \quad 2.2$$

де: n_1 – кількість 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачена на титрування випробовуваної речовини, мл;

n_2 – кількість 0,1 М розчину натрію тіосульфату, витрачена на титрування в контрольному досліді, мл;

m – маса речовини, г.

Визначення показника перекисне число проводили згідно ДФУ 2.5.5. Перекисне число обчислювали за формулою (2.3):

$$П = \frac{10 \times (n_1 - n_2)}{m}, \quad 2.3$$

де: n_1 – об'єм 0,01 М розчину тіосульфату, витрачений на титрування випробовуваної речовини, мл;

n_2 – об'єм 0,01 М розчину тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

m – маса речовини, г.

Результати визначення вмісту кислотного, перекисного, йодного чисел [80] у супозиторіях наведено у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Вміст кислотного, перекисного, йодного чисел у супозиторіях [80]

Показник	Супозиторії
Кислотне число, мг КОН/г	0,043 – 0,048
Перекисне число, моль/кг	1,4 – 1,7
Йодне число, Г I ₂ /100 г	2,3 – 2,7

Результатами дослідження показали відповідність показників кислотного (не більше 0,5 мг КОН/г), перекисного (не більше 3 моль/кг) та йодного (2,3 – 2,7 Г I₂/100 г) чисел до ДФУ.

Визначення термо-колоїдної стабільності гелю проводили згідно методикою Національного стандарту України [166], використовуючи лабораторну центрифугу MPW-210 (Польща), ртутний термометр (інтервал вимірювання температури 0-100 °С), секундомір і водяний огірник.

Сталою вважали систему, яка при центрифугуванні упродовж 5 хв при швидкості 6000 об/хв не розшаровувалась.

При нагріванні 10,0 гелю у добре закритій пробірці у термостаті при 37±1 °С протягом доби (24 год) відшарування не повинні спостерігатися (відсутність коагуляції, ущільнення, помутніння, розрідження). При заморожуванні наважки

(гель) в пробірці до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і наступному поступовому відтаванні при кімнатній температурі також відшарування мають бути відсутніми.

Маса вмісту контейнеру проводили згідно методик ДФУ I, доп. 2, с. 312 [167]. Маса вмісту кожного контейнера (гель) має бути згідно від 28,8 г до 31,2 г. Середня маса вмісту 10 туб має бути в межах 29,61 г - 30,39 г.

Визначення герметичності контейнера (гель) проводили згідно методики ДФУ 1.2, С. 312, метод 1 [168].

Встановлення маси вмісту упаковки проводили згідно методики, що наведено у ДФУ 1.1 [167].

Визначення середньої маси супозиторіїв [80] проводили відповідно до ДФУ 2.0, Т. 1.

Структурно-механічні дослідження (реологічні дослідження) супозиторіїв та м'яких ЛЗ проводили згідно ДФУ 1 вид., С. 23 за допомогою реотеста Anton Paar Rheolab QS на базі кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ, м. Харків.

Дотичну напругу зсуву розраховували за формулою (2.4):

$$\tau_r = Z \times L, \quad 2.4$$

де: τ_r - дотична напруга зсуву, Па;

Z – константа приладу;

L – показник приладу.

Структурна в'язкість визначали формулою (2.5):

$$\eta = \tau / D_r, \quad (2.5)$$

де: D_r - швидкість зсуву, c^{-1} ;

η – структурна в'язкість, $\text{Па} \cdot \text{c}$;

τ_r – дотикова напруга зсуву, Па.

Встановлення коефіцієнта динамічної течії проводили при наступних швидкостях зсуву: 3,49 і $10,3\text{c}^{-1}$ та 27,2 і $149,0\text{c}^{-1}$. Коефіцієнт динамічної течії розраховували за формулами 2.6 та 2.7:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% \quad 2.6$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% \quad 2.7$$

де: K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічної течії;

η – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву, с^{-1} .

Одним із показників стабільності системи є показник механічної стабільності, що визначали за формулою 2.5.

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad 2.8$$

де: τ_1 – межа міцності структури до розкладу;

τ_2 – межа міцності структури після розкладу.

Індекс руйнування (K_p) визначали формулою (2.9).

$$K_p = \frac{\tau_H - \tau_p}{\tau_H} \times 100, \quad 2.9$$

де: τ_H – межа міцності (напруга зсуву) незруйнованого зразка, Па;

τ_p – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування, Па.

Індекс тиксотропного відновлення (K_v) - формулою (2.10).

$$K_v = \frac{\tau_2 - \tau_1}{\tau_2} \times 100, \quad 2.10$$

де: τ_1 – межа міцності (напруга зсуву) після відновлення, Па;

τ_2 – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування зразка, Па.

Біофармацевтичні дослідження. Дослідження швидкості розподілу гелю проводили за методиками, що описано в роботах [168, 169]. При цьому модифікували методику, застосовуючи гель муцин в якості слизової оболонки кішківника. У слизової оболонки кішківника муцини виконують важливу захисну функцію. Вони допомагають організму очищатися від непотрібних субстанцій, тримати дистанцію від патогенних організмів та регулювати

поведінку мікробіотів. В кішківнику мукопротеїни приймають участь у діалогі між бактеріями та епітеліальними клетками слизової. Товщина шару слизи у кішківнику складає 0,6 мм [10].

Нами використано муцин (екстракт уліточної слизи, сухий 100 %; Snail (Helix Aspersa) Slime Dried Extract), що представляє порошок білого або жовтоватого кольору зі специфічним запахом. Розчиняється у воді, утворюючи гель. Нами отримано 4 % гель екстракту уліточної слизи.

Як модель, що імітує слизову оболонку використано мембрану із бор силікатного скловолокна (щільність 125 г/м², AND, Японія). Мембрану просочували 4 % розчином гелю муцину та поміщали на скляну пластину під кутом нахилу 65°. Товщина слизового шару кішківника складає 0,6 мм [172].

Дослідження проводили при температурі 37 °С (температура per rectum), що відповідає температурі при застосування препарату. Дослідження проводили у термостаті (температура 37 °С).

З метою визначення біoadгезії 1,0 г гелю наносили на верхній край мембрани. Величину біoadгезії розраховували в мм/хв. Час експозиції – 10 хв.

Ступінь деформації гелю під час навантаження проводили наступним чином: мембрану з боросилікатного волокна закріплювали на поверхні предметного скла. На мембрану наносили зразок гелю (0,5 г) та накривали іншим предметним склом та поміщали на нього наважку 100 г. Утворюються плями, діаметр яких вимірювали через 5 хв експерименту. Коефіцієнт діаметра плями розраховували за формулою (2.11):

$$K = \frac{d_{max}}{d_0} \quad (2.11)$$

де: d_{max} – діаметр плями гелю через 5 хв експерименту, мм²;

d_0 – початковий діаметр плями гелю, мм².

Осмотичні властивості супозиторіїв та гелю проводили згідно методики, що автором наведено в роботі [79] – метод діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Визначення фармакокінетичних параметрів хімічної реакції розроблених ЛЗ проводили за методикою, що автором описано в роботі [79].

Для визначення ступеню дифузії АФІ в агар використовували індикатор кислоти фосфорно-молібденову, який при взаємодії із токоферолами екстракту ромашки утворює зелене забарвлення. Для цього в чашки Петрі заливали перший шар агару, після застигання якого наносили другий шар, що містить індикатор кислоти фосфорно-молібденову. Циліндром, що має діаметр 8 мм, утворювали по 3 лунки у кожній чашці. У лунки вносили зразки, які підлягали дослідженню. Чашки поміщали у термостат при температурі 37 °С протягом 6 год. Результат оцінювали, виміряючи щогодини діаметр забарвлених зон (мм) навколо кожної лунки.

Обробку результатів досліджень проводили статистичними методами відповідно до методик ДФУ 2.3, пункт 5.3 та комп'ютерної програми Statistica

2.4 Мікробіологічні методи дослідження

Вивчення антимікробної активності опрацьованих ЛЗ – супозиторії ректальні, гель проводили під керівництвом доц. О.З. Комаровської-Порохнявець на базі Національного університету «Львівська політехніка».

Як тест-культури використовували *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (бактерії), *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* (гриби).

Дослідження проводили в чашках Петрі, використовуючи два шари середовища. Нижній шар середовища – це 2 % агар-агар (10 мл). Після застигання першого шару на агар поміщали 3 стерильні циліндри (зовнішній діаметр 8 мм, висота 10 мм) і заливали верхній шар поживного середовища (м'ясо пептонний агар (МПА) або сусло-агар (СА)) з відповідним стандартом добової культури тест-культур: 1 мл мікробної суспензії (0,5 одиниць за шкалою McFarland) у 14 мл поживного середовища. Циліндри виймали з застиглого верхнього шару. У лунки поміщали (0,1 г) зразки розроблених ЛЗ.

Для бактерій тривалість інкубації складало 24 год при температурі 36-37 °С, грибів – 48-72 год при температурі 28-30 °С.

Інтегральним показником оцінки антимікробної активності розроблених зразків стало вимірювання діаметру зон затримки росту тест-культур навколо лунків відповідно до табличних даних (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Оцінка результатів дослідження методу дифузії в агар

№ з/п	Діаметр зон пригнічення росту тест-культур, мм	Чутливість тест-культур
1.	<10	відсутній
2.	11-15	мала чутливість
3.	16-25	чутливий
4.	>25	висока чутливість

2.5 Фармакологічні методи дослідження

В Україні доклінічні дослідження проводяться відповідно до Закону України [171], Настанови [174], нормативної бази [172, 173, 175 - 178].

Тваринам, що проходили карантин (14 днів), проходили щоденний огляд (поведінка і загальний стан).

Гостра токсичність (супозиторії, гель). Дослідження проведена на 24 білих безпородних щурах (самці та саміці) з масою тіла 150-180 г. Тварини були розділені на 4 груп, по 6 - у кожній. За добу до експерименту тварин позбавляли їжі та води. Уведення препаратів тваринам проводили в ранці натаще. Після експерименту ще 4 год тварини знаходились без їжі, але мали вільний доступ до води. Тваринам одноразова вводили препарат, який для цього шляху введення не перевищував максимально допустимий об'єм. Внутрішньошлункове введення ЛЗ проводили ентеральним зондом та одноразовими шприцами. Ректальне введення ЛЗ проводили після рефлекторного очищення кишкового тракту від калових мас. Внутрішньошлунково та ректально вводили супозиторії при температурі 37 °С (розплавлений).

Максимальна доза препарату складала 5000 мг/кг (внутрішньошлунковий спосіб введення) та 1000 мг/кг (ректальний спосіб введення).

Протягом 14 днів реєстрували показники фізіологічного стану тварин.

2.6 Методики визначення та виявлення АФІ у складі розроблених ЛЗ

Ідентифікація

Бензокаїн. Випробування проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46): на хроматограмі час утримування основного піку бензокаїну випробуваного розчину має співпадати з часом утримування піку бензокаїну розчину порівняння.

СО₂ екстракт ромашки. Випробування проводили методом газової хроматографії (ДФУ*, 2.2.28): час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту.

Гіалуронова кислота. Випробування проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46): на хроматограмі час утримування основного піку гіалуронової кислоти має співпадати із часом утримування основного піку гіалуронової кислоти розчину порівняння.

Кількісне визначення.

Бензокаїн.

Розчинник: *рухома фаза А* та *рухома фаза В* у співвідношенні (1:1).

Супозиторії. Випробовуваний розчин: близько 1,5 г (точна наважка) супозиторної маси, еквівалентно 50 мг бензокаїну, вносили у мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 80 мл *етанолу 96 %*, поміщали у водяну баню з температурою 40-45 °С і перемішували до розплавлення супозиторної маси й утворення однорідної суміші. Отриманий суміш охолоджували до кімнатної температури, потім доводили об'єм розчину *етанолом 96 %* до позначки та перемішували. Мірну колбу поміщали у льодяну баню та витримували до утворення шару застиглої основи. Суміш фільтрували крізь фільтр паперовий

«синя стрічка». Перші 2 мл фільтрату відкидали. Отриманий фільтрат нагрівали до кімнатної температури, фільтрували через мембранний фільтр PTFE (діаметр пор 0,45 мкм). Перші 2 мл фільтрату відкидали.

2,0 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 10 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували.

Розчин порівняння: 50 мг (т.н.) СЗ бензокаїну поміщали у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у *етанолі 96 %*, доводили об'єм розчину рухомою фазою до мітки та перемішували.

2,0 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 10 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували.

Гель. Випробовуваний розчин: близько 5 г (точна наважка) гелю, еквівалентно 50 мг бензокаїну, вносили у мірну колбу об'ємом 25 мл, додавали 80 мл *етанолу 96 %*, перемішували до розчинення гелю й утворення однорідної маси. Потім доводили об'єм розчину *етанолом 96 %* до 25 мл і перемішували. Розчин фільтрували крізь мембранний фільтр PTFE (діаметр пор 0,45 мкм).

10,0 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 20 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували.

Розчин порівняння: 50 мг (т.н.) СЗ бензокаїну поміщали у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у *етанолі 96 %*, доводили об'єм розчину рухомою фазою до мітки та перемішували. 2,0 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 10 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували.

Хроматографували (рідинний хроматограф з діодно-матричним детектором) за умов:

- колонка (250 мм x 4,6 мм), що заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії P* (з розміром часток 5 мкм, наприклад «XTerra® RP 8»), для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- детектування при довжини хвилі – 280 нм;
- швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;
- температура колонки - 30 °С;
- об'єм інжекції - 20 мкл;

- рухома фаза А: 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти Р;
- рухома фаза В: ацетонітрил Р.

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0	90	10
34	50	50
35	90	10
38	90	10

Хроматографують розчин порівняння та випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною при виконанні наступних вимог:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком бензокаїну на хроматограмах розчину порівняння, має бути не менше 1000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт симетрії піка бензокаїну, розрахований з хроматограм розчину порівняння, має бути не більше 1,5;

Отримують послідовно $n=2, 3, 4, \dots$ паралельних хроматограм розчину порівняння. Величина n є достатньою, якщо значення RSD, розраховане для площі піка бензокаїну, не перевищує RSD_{\max} наведене нижче:

n	Кількість паралельних інжекцій						
	2	3	4	5	6	7	8
$RSD_{\max}, \%$	0,51	1,34	1,92	2,37	2,75	3,08	3,38

Вміст бензокаїну ($C_9H_{11}NO_2$) (X) в одному супозиторії, в перерахунку на середню масу супозиторіїв (мг)/1 г гелю розраховували формулою (2.12):

$$X = \frac{S \times m_0 \times 2 \times 100 \times 10 \times P \times b}{S_0 \times 100 \times 10 \times m_1 \times 2 \times 100}, \quad 2.12$$

де: S – середнє значення площ піку бензокаїну, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків бензокаїну, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки стандартного зразку бензокаїну, мг;

m_1 – маса наважки препарату, г;

b – середня маса супозиторіїв/гелю, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку бензокаїну, %.

Результати вважаються достовірними, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

Вміст бензокаїну ($C_9H_{11}NO_2$) в одному супозиторії, у перерахунку на середню масу супозиторіїв має бути від 95 мг до 105 мг.

Вміст бензокаїну ($C_9H_{11}NO_2$) в 1 г гелю має бути від 0,95 мг до 1,05 мг.

CO₂ екстракт ромашки.

Супозиторії. Розчин порівняння: 6,0 мг (т.н.) хамазулену P поміщали у мірну колбу на 5,0 мл, розчиняли у циклогексані P , доводили об'єм розчину циклогексаном P до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин: близько 3,0 г (т.н.) препарату, вносили у конічну колбу на 50 мл, додавали 25,0 мл циклогексану P , стушували до повного розчинення препарату. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр (розмір пор 0,45 мкм), відкидаючи перші порції.

Розчин екстракту: близько 0,3 г (т.н.) CO₂ екстракту ромашки, поміщали у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняли у циклогексані P , доводили об'єм розчину циклогексаном P до мітки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр PTFE (розмір пор 0,45 мкм). Перші порції фільтрату відкидали.

Гель. Розчин порівняння: 5,0 мг (т.н.) хамазулену P поміщали у мірну колбу на 2,0 мл, розчиняли у циклогексані P , доводили об'єм розчину циклогексаном P до позначки та перемішували. 5 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 50 мл, доводили об'єм розчину розчинником до мітки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр (розмір пор 0,45 мкм), відкидаючи перші порції.

Випробовуваний розчин: близько 2,0 г (т.н.) гелю, вносили у конічну колбу на 20 мл, додавали 10,0 мл *циклогексану Р*, стушували до повного розчинення препарату, доводили об'єм розчину *циклогексаном Р* до позначки та перемішували. 5 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 50 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували. Одержаний розчин фільтрували через мембранний фільтр (розмір пор 0,45 мкм), відкидаючи перші порції.

Розчин екстракту: близько 15 мг (т.н.) *CO₂ екстракту ромашки*, поміщали у мірну колбу місткістю 20,0 мл, розчиняли у *циклогексані Р*, доводили об'єм розчину *циклогексаном Р* до мітки та перемішували. 5 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм розчину *розчинником* до мітки та перемішували. Фільтрували через мембранний фільтр PTFE (розмір пор 0,45 мкм). Перші порції фільтрату відкидали.

Хроматографування проводили на газовому хроматографі (з полуменево-іонізаційним детектором) за наступних умов:

- колонка (30м x 0,32мм), з нерухомою фазою *макрогол 20000 Р*, товщиною шару 0,5 мкм (виконуються вимоги придатності хроматографічної системи);

-початкова температура колонки - 70 °С; лінійний градієнт температури до 230 °С зі швидкістю 4 °С/хв, утримування температури протягом 10 хв.

-температура інжектора: 250 °С;

-температура детектора: 250 °С;

- газ-носії: *гелій для хроматографії Р*;

- лінійна швидкість газу-носія – 1 мл/хв;

- поділ потоку: 1 : 100

- об'єм інжекції – 1 мкл;

Час утримування піку хамазулену – близько 34,4 хв.

Хроматографують холостий розчин, розчин порівняння та випробовуваний розчин.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована по піку хамазулену, становить не менше 3000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії, розрахований для піку хамазулену, становить не більше 2,0;

Отримують послідовно $n=2, 3, 4, \dots$ паралельних хроматограм розчину порівняння. Величина n є достатньою, якщо значення RSD, розраховане для площі піка хамазулену, не перевищує RSD_{\max} , що наведено нижче:

Кількість паралельних інжекцій

n	2	3	4	5	6	7	8
RSD _{max} , %	0,51	1,34	1,92	2,37	2,75	3,08	3,38

Вміст хамазулену (X_1) в 1 г CO₂ екстракті ромашки (мг), розраховують за формулою (2.13):

$$X_1 = \frac{S_{ext} \times m_0 \times 5 \times P}{S_0 \times 5 \times m_{ext} \times 100}, \quad 2.13$$

Вміст хамазулену (X_2) в одному супозиторії, в перерахунку на середню масу супозиторіїв (мг)/1 г гелю, розраховували за формулою (2.14):

$$X_2 = \frac{S_1 \times m_0 \times 5 \times P \times b}{S_0 \times 5 \times m_1 \times 100}, \quad 2.14$$

Вміст CO₂ екстракту ромашки (X) в одному супозиторії/1 г гелю (мг) розраховували за формулою (2.15):

$$X = \frac{X_2}{X_1}, \quad 2.15$$

S_1 – середнє значення площ піку хамазулену, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку хамазулену, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

S_{ext} – середнє значення площ піку хамазулену, розраховане з хроматограм розчину екстракту;

m_0 – маса стандартного зразку хамазулену, мг;

m_1 – маса препарату, г;

m_{ext} – маса CO₂ екстракту ромашки, г;

b – середня маса супозиторіїв/гелю, г;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку хамазулену, %.

Вміст CO₂ екстракту ромашки в одному супозиторії, у перерахунку на середню масу супозиторіїв, має бути від 270 мг до 330 мг.

Вміст CO₂ екстракту ромашки в 1 г гелю має бути від 285 мг до 315 мг.

Гіалуронова кислота

Супозиторії. Випробовуваний розчин. 3000,0 мг (т.н.) супозиторної маси поміщали у мірну колбу на 50,0 мл, додавали 10 мл метанолу, поміщали у водяну баню з температурою 40-45 °С і перемішують до розплавлення супозиторної маси й утворення однорідної суміші. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, доводили об'єм розчину *водою* до мітки та перемішували. Мірну колбу поміщають у льодяну баню та витримують до утворення шару застиглої основи. Суміш фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка». Перші 2 мл фільтрата відкидали. Отриманий фільтрат нагрівали до кімнатної температури та фільтрували через мембранний фільтр PTFE (з діаметром пор 0,45 мкм).

Розчин порівняння. 50,0 мг (т.н.) СЗ гіалуронової кислоти, додавали у мірну колбу на 100,0 мл, додавали 60 мл води Р, витримували на ультразвуковій бані до повного розчинення наважки. Потім доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішували.

10,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу на 50 мл, доводили об'єм розчину *рухомою фазою* до мітки та перемішували.

Гель: Випробовуваний розчин. 5,0 г (т.н.) гелю поміщали у мірну колбу на 20,0 мл, додавали 10 мл метанолу та перемішують до розчинення маси. 5,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу на 20 мл, доводили об'єм

розчину метанолом до мітки та перемішували. Фільтрували через мембранний фільтр PTFE (з діаметром пор 0,45 мкм), викидаючи перші перші (2 мл) фільтрату.

Розчин порівняння. 20,0 мг (т.н.) СЗ гіалуронової кислоти, додавали у мірну колбу на 50,0 мл, додавали 60 мл води Р, витримували на ультразвуковій бані до повного розчинення наважки. Потім доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішували.

5,0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу на 20 мл, доводили об'єм розчину *рухомою фазою* до мітки та перемішували.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі з діодно-матричним детектором за таких умов:

- хроматографічна колонка PL-aquagel-ОН, Agilent (300 мм×7,5 мм \emptyset , з частинками сорбенту (8 мкм), або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи";
- детектування за довжиною хвилі: 210 нм;
- швидкість рухомої фази - 1,0 мл/хв;
- об'єм інжекції - 50 мкл;
- температура термостату колонки - 40 °С.
- рухома фаза А: 0,1 М розчин натрію сульфату;
- рухома фаза Б: ацетонітрил для хроматографії Р;

Програма градієнту:

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0 – 2	100	0
2 – 3	100 – 90	0 – 10
3 – 30	90	10
30 – 31	90 – 100	10 – 0
31 - 40	100	0

Хроматографували розчин порівняння та випробовуваний розчини.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі вимоги:

- коефіцієнт симетрії піку гіалуронової кислоти, розрахований з хроматограм розчину порівняння, має бути від 0,8 - 1,5;

Отримують послідовно $n=2, 3, 4, \dots$ паралельних хроматограм розчину порівняння. Величина n є достатньою, якщо значення RSD, розраховане для площі піка гіалуронової кислоти, не перевищує RSD_{\max} наведене нижче:

Кількість паралельних інжекцій							
Кількість паралельних інжекцій							
n	2	3	4	5	6	7	8
RSD _{max} , %	0,51	1,34	1,92	2,37	2,75	3,08	3,38

Вміст гіалуронової кислоти (X) в одному супозиторії, в перерахунку на середню масу супозиторіїв/1 г гелю, у мг, обчислювали за формулою (2.16):

$$X = \frac{S \times m_0 \times 10 \times 50 \times P \times b}{S_0 \times 100 \times 50 \times m_1 \times 100}, \quad 2.16$$

де: S - середнє значення площ піку гіалуронової кислоти, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 - середнє значення площ піку гіалуронової кислоти, розраховане за хроматограмами розчину порівняння;

m_0 - маса наважки стандартного зразка гіалуронової кислоти, мг;

m_1 - маса наважки препарату, г;

b – середня маса супозиторіїв/гелю, г;

P - вміст основної речовини в стандартному зразку гіалуронової кислоти, %.

Вміст гіалуронової кислоти в одному супозиторії у перерахунку на середню масу супозиторіїв, має бути від 4,5 мг до 5,5 мг.

Вміст гіалуронової кислоти в 1 г гелю має бути від 1,9 мг до 2,1 мг.

Висновки до розділу 2

1. Розроблена методологію дослідження, методологічний підхід якої базується на реалізації комплексу теоретичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, що забезпечує отримання якісної продукції.

2. Асортиментний аналіз ЛЗ для проктології показав, що на фармацевтичний ринок України надходять препарати з 15 країн світу.

Показана наявність на ринку України 1 найменування супозиторіїв іноземного виробництва, що містить активну речовину рослинного походження (0,74 %) та 9 (6,66 %) – українського виробництва.

Аналіз маркетингових досліджень дозволило встановити перспективу створення комбінованих препаратів з СО₂ екстрактом ромашки, бензокаїном, гіалуроновою кислотою та екстрактом рослинного походження протизапальної, ранозагоювальної дії.

3. Наведена характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, методи та методики випробувань розроблених лікарських засобів у формі супозиторіїв та гелю.

4. Опрацьовано методики визначення та виявлення АФІ у складі запропонованих ЛЗ (супозиторії, гель): вміст бензокаїну в одному супозиторії, у перерахунку на середню масу супозиторіїв має бути від 95 мг до 105 мг, у 1 г гелю – 0,95 мг-1,05 мг.

Вміст СО₂ екстракту ромашки в одному супозиторії, у перерахунку на середню масу супозиторіїв, має бути від 270 мг до 330 мг, у 1 г гелю – 2,85 мг-3,15 мг.

Вміст гіалуронової кислоти в одному супозиторії у перерахунку на середню масу супозиторіїв, має бути від 4,5 мг до 5,5 мг, у 1 г гелю – 1,9 мг до 2,1 мг.

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [47, 78, 80, 82, 102, 160].

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З БЕНЗОКАЇНОМ, СО2 ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ТА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Одним із напрямків розробки складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв є науково-обґрунтований пошук основи, що забезпечує зручність застосування та біодоступність АФІ. При цьому необхідно враховувати фізико-хімічні властивості активних речовин, передбачити можливі взаємодії між АФІ та АФІ з допоміжними речовинами. Останнє може змінювати не тільки фармакокінетику лікарського препарату, але й терапевтичну дію. Основі приділяється велике значення, оскільки вона знаходиться в постійному контакті з слизовою кишковою. З аналізу складів зареєстрованих ЛЗ у формі супозиторіїв (табл. Г Додатку Г) видно, що основою для супозиторіїв з бензокаїном є масло какао з крохмалю, бензокаїна з рослинними екстрактами – твердий жир з гліцерином, бензокаїна з цинком оксид, ментолом та вісмутом субгалат – поліектиленоксидна основа. Натрієва сіль гіалуронової кислоти з олійними екстрактами – на основі напівсинтетичних гліцеридів або твердого жиру. Підбор основи для супозиторіїв повинно бути засновано на медико-біологічних вимогах, виходячи з симптомів захворювання. При тріщині анального каналу з'являється тривалий біль в анусі, який посилюється під час дефекації, а також при тривалому сидінні; спазм сфінктера; невеликі кровотечі при дефекації та протягом дня; гнійні виділення з ануса; свербіж в області заднього проходу. При хронічній анальній тріщині почуття дискомфорту та біль мають постійний характер. Також можуть турбувати кровотечі [181, 182]. Виходячи з симптомів захворювання, необхідно комбінувати у складі основи твердий жир з ПЕГ 1500. Таке сполучення може забезпечувати основі певні осмотичні властивості. Завдяки даного ефекту препарат буде впливати на мікроорганізми, вбирати в собі вологу/виділення з анусу.

Бензокаїн до складу ректальних супозиторіїв Анестезол, Гемопрокт входить в концентрації по 100 мг/супозиторії, гіалуронова кислота у формі натрієвої солі входить до складу препарату Гіалуфіл супозиторії ректальні (медичний виріб) у кількості 10 мг/супозиторії, Гіаваль супозиторії вагінальні – 10 мг. Вибір концентрації CO₂ екстракту ромашки – 300 мг/супозиторії, нами обрано на підставі аналізу наукової літератури [181], інтернет ресурсів (<https://fo-p-krupenya.prom.ua/ua/p1193183211-svechi-ekstraktom-romashki.html>) Свічки з екстрактом ромашки лікарської № 10 ТМ Авіцена та власних експериментальних мікробіологічних досліджень (розділ 3.3).

3.1 Дослідження з вибору основи для супозиторіїв

У ДФУ представлено вимоги до супозиторних основ: індиферентність (хімічна, фармакологічна, технологічна), легко вивільняти АФІ тощо. В табл. Г Додатку Г наведено склад основ і як показало аналіз даної інформації, для ректальних супозиторіїв використовуються дифільні, гідрофільні та ліпофільні основи. У зв'язку з тим, що для бензокаїна використовується ліпофільна та гідрофільна основа, для гіалуронової кислоти – ліпофільна основа та для екстрактів рослинного походження – ліпофільна основа, нами прийнята рішення дослідити кінетику вивільнення бензокаїна з гідрофільної, ліпофільної та дифільної основ. Склад модельних основ наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Склад модельних основ для супозиторіїв

№ з/п	Склад допоміжних речовин, %		Тип основи
1	2		3
1	Твердий жир	100,0	ліпофільна
2	Масло какао	30,0	
	Кулінарний жир	60,0	
	Парафін медичний	10,0	

Продовження табл. 3.1

1	2		3
3	Твердий жир	95,0	ліпофільна
	T2	5,0	
4	ПЕГ 1500	95,0	гідрофільна
	ПЕГ 400	5,0	
5	ПЕГ 4000	60,0	
	ПЕГ 1500	30,0	
	ПЕГ 400	10,0	
6	ПЕГ 1500	85,0	
	Емульгатор №1	5,0	
	Твердий жир	10,0	

До складу супозиторних основ планується введення гіалуронової кислоти (натрієва сіль). Її попередньо розчиняли в мінімальній кількості води очищеної, підігрітої до 30 °С, потім додавали до розплавленої основи. У даному випадку розподіл кислоти гіалуронової відбувається рівномірно по всій масі основи. До складу 1 кислоти гіалуронової додавали до основи розтертою з розплавленою основою. До супозиторних основ бензокаїн додавали до розплавленої основи, в останню чергу додавали СО2 екстракт ромашки.

В лабораторних умовах методом виливання нами отримані модельні зразки супозиторіїв масою 3,0 г. Склад модельних зразків супозиторіїв наведено в табл. 3.2.

На першому етапі дослідження нами визначено фармакотехнологічні показники отриманих модельних зразків супозиторіїв: опис, однорідність, час повної деформації (для гідрофобних) та час розчинення (для гідрофільних), температура плавлення.

Таблиця 3.2

Склад модельних зразків супозиторіїв

Назви АФІ та допоміжних речовин	Модельний зразок №					
	1	2	3	4	5	6
	Кількість, г					
Бензокаїн	0,1					
Кислота гіалуронова	0,01					
СО2 екстракт ромашки	0,3					
Твердий жир	2,59	-	1,99	-	-	0,21
Масло какао	-	0,62	-	-	-	
Кулінарний жир	-	1,26	-	-	-	-
Парафін медичний	-	0,21	-	-	-	-
T2	-	-	0,1	-	-	-
ПЕГ 1500	-	-	-	1,99	0,62	1,77
ПЕГ 400	-	-	-	0,1	0,21	-
ПЕГ 4000	-	-	-	-	1,26	-
Емульгатор №1	-	-	-	-	-	0,11
Вода очищена	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Дані показники зразків супозиторіїв досліджено як безпосередньо після виготовлення, так і через 3 міс зберігання при температурних умовах 2-8 °С. Результати дослідження наведено в табл. 3.3.

Результати фармакотехнологічних досліджень (табл. 3.3) показали, що модельний зразок супозиторії складу №1 за показником опис не відповідають вимогам ДФУ. На зрізі є включення – нерозчиненні частинки натрієвої солі гіалуронової кислоти. За показниками час повної деформації (зразки №№1 – 3 та №6) відповідають вимогам ДФУ – 15 хв, зразки №№4 і 5 (гідрофільні супозиторії) за часом розчинення відповідають вимогам ДФУ – 60 хв. Час розчинення даних супозиторіїв лежать в межах 7,4 – 8,8 хв, що відповідають нормам ДФУ для гідрофільних основ. Наступний показник – температура плавлення. Даний показник для всіх модельних зразків супозиторних основ відповідають регламентованої ДФУ нормі – 33–37 °С. Отже, модельні зразки

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості зразків супозиторіїв (n=5, P 95%)

№ зразка	Опис	час повної деформації, хв		температура плавлення, °С	
		після виготовлення	через 3 міс зберігання	після виготовлення	через 3 міс зберігання
1	2	3	4	5	6
№1	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтого кольору з зеленим відтінком (нерівномірне забарвлення), без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, з краплінками нерозчиненої речовини.	3,52± 0,02	4,23± 0,04	35,43± 0,13	35,51± 1,07
№2	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.	3,46± 0,13	3,52± 0,07	34,03± 1,05	34,11± 1,13
№3	Супозиторії торпедоподібної форми, жовтого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.	3,56± 0,21	3,61± 0,17	34,28± 1,11	34,29± 1,32

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
№4	Супозиції торпедоподібної форми, жовтатого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.	7,43± 0,49	7,46± 1,27	36,21± 1,33	36,24± 1,13
№5	Супозиції торпедоподібної форми, жовтатого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.	8,72± 0,55	8,76± 0,29	35,43± 1,42	35,51± 1,22
№6	Супозиції торпедоподібної форми, жовтатого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.	7,02± 0,61	7,01± 0,58	36,00± 0,13	36,01± 1,07

Примітка: номери зразків відповідають номерам, що наведено в табл. 3.2

супозиторіїв №№ 2-6 за органолептичними та фармакотехнологічними показниками відповідають вимогам ДФУ. Зразок №1 виключений з наших подальших досліджень.

Надалі нами вивчено кінетику вивільнення АФІ згідно методик, що наведено в розд.2.

Вивчено ступінь дифузії біологічно-активних речовин, що входять до складу СО2 екстракту ромашки, в агар з індикатором кислотою фосфорно-молібденовою. Отримані результати наведені у формі діаграми залежності дифузії в гель від часу (рис. 3.1).

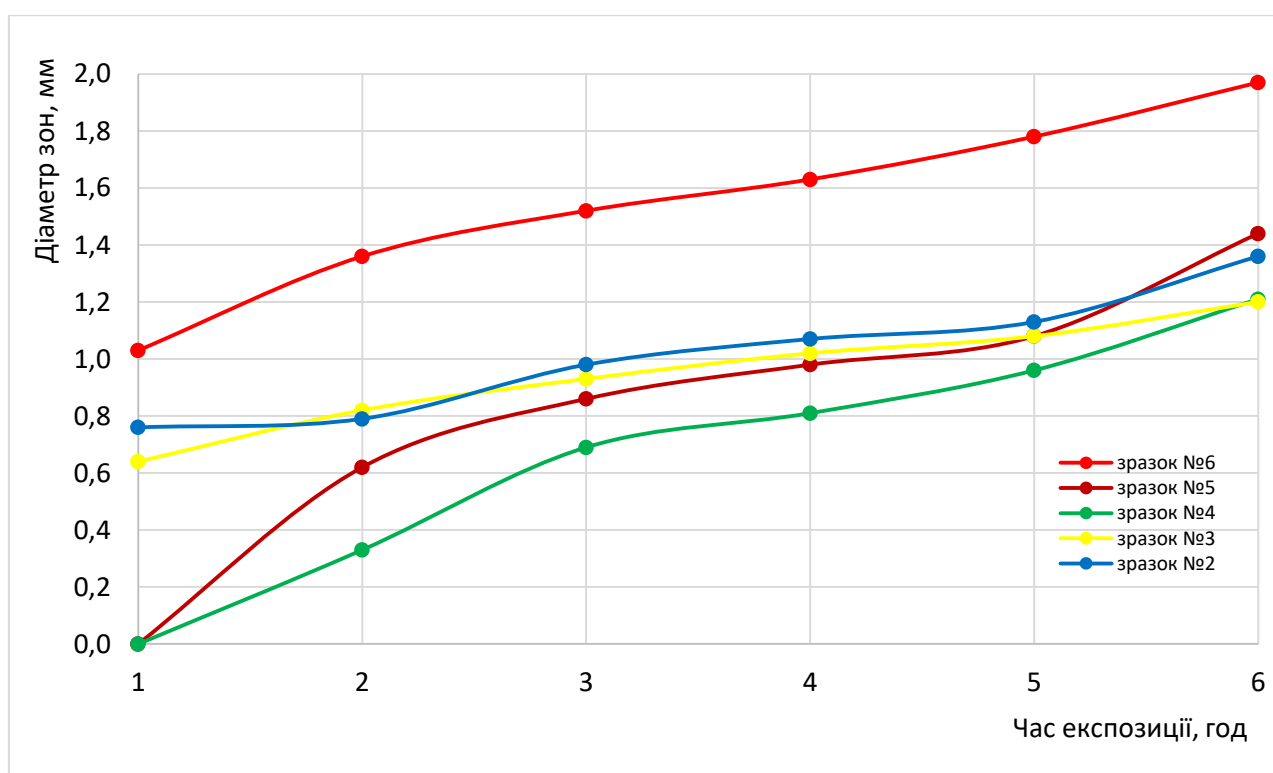


Рисунок 3.1 Діаграма залежності дифузії СО2 екстракту ромашки в гель від часу

Як видно з рис. 3.1 порядок вивільнення АФІ зі зразків супозиторіїв можна представити наступним чином: $4 < 5 < 3 < 2 < 6$. На наш погляд вивільнення АФІ з зразків №4 і №5, що відстають від інших зразків, обумовлено тем, що основа складається з сплаву поліетиленгліколів. Дані основи характеризуються

високою осмотичною активністю. ПЕГ-основам для вивільнення АФІ необхідно створення певного балансу між осмотичною активністю та вивільненням АФІ. Тому перед застосуванням супозиторіїв на ПЕГ основах необхідно їх погрузити у воду. У даному експерименту для зразків №5 і №4 для створення умов вивільнення АФІ недостатньою є кількість води, що входить до агару. Враховуючи область застосування (*per rectum*) та показання до застосування супозиторіїв, що розробляється необхідно виключити з подальших досліджень модельні зразки, що містять сплав ПЕГ–зразки №4 і №5.

Для оцінювання кінетики вивільнення АФІ, зокрема бензокаїна, використовували тест Розпадання (ДФУ 2.0, п.2.9.2) із використанням прилада для визначення розпадання супозиторіїв. Середовища для проведення дослідження стало 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (37 °С). Проби діалізату відбирали протягом 60 хв через певний проміжок часу. Кількісне визначення бензокаїна в діалізаті проводили методом ВЕРХ згідно вимог ДФУ 2.2.29. Детектування проводили за допомогою спектрофотометричного детектора при довжині хвилі 294 нм. Дослідження проведені на базі ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Результати дослідження наведено на рис. 3.2.

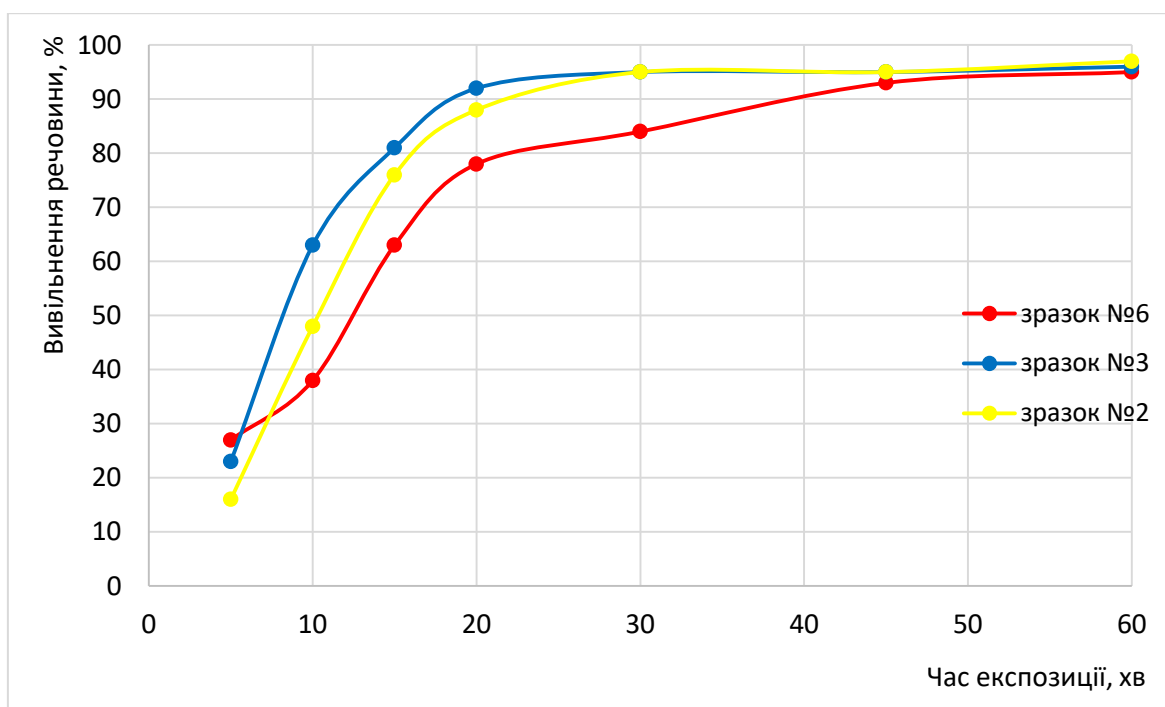


Рисунок 3.2 Діаграми кінетики вивільнення бензокаїна з модельних зразків

Згідно до вимог ДФУ протягом 45 хв повинно вивільнитися більше ніж 75 % речовини. На рис. 3.2 показано, що зразки №№ 6, 3 і 2 відповідають вимогам ДФУ. Протягом 20 хв вивільняється 78 % АФІ із зразка №6, за 15 хв – 81 % і 76 % АФІ зі зразків №3 і №2 відповідно. Вивільнення бензокаїна зі всіх зразків відбувається плавно, що обумовлено наявністю гіалуронової кислоти натрієвої солі у складі модельних зразків. Швидше вивільняється АФІ зі зразка №3 та із зразка №2. В останню чергу вивільняється бензокаїн із зразка № 6. На наш погляд наведена кінетика вивільнення характеризує природу основи супозиторіїв – дифільна основа. Гідрофобна основа вивільняє швидше, ніж дифільна. Вивільнення бензокаїна із зразка №6 через 5 хв експозиції складає 27 %, №3 – 23 % та №2 – 16 %. На наступному 10 хв експерименту – збільшується вивільнення АФІ з модельних зразків №№2 і 3, в той час як спостерігається сповільнення процесу зі зразка №6 в 1,26 рази (зразок №2) і 1,66 рази (зразок №3). Аналіз отриманих даних показує, що зі зразка №6 вивільнення відбувається більш рівномірно, ніж з інших зразків. Так, вивільнення зі зразка №6 на 10 хв експозиції збільшується в 1,41 рази, на 15 хв – в 1,66, на 20 хв – в 1,24, на 30 хв – в 1,08, на 45 хв – в 1,13 та на 60 хв експерименту – в 1,04 рази. Вивільнення зі зразка №3 складає в 2,73; 1,28; 1,14; 1,03 та в 1,02 рази відповідно. А зі зразка №2 – в 3; 1,58; 1,16; 1,08 та в 1,02 рази. Отже, виходячи з кінетики вивільнення бензокаїна, доцільною є вибір модельного зразка №6. Модельні зразки №2 і №3 будуть використані для порівняльного дослідження.

Нами досліджено *механічну міцність зразків супозиторіїв №№ 6, 3 і 2 до руйнування* (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати механічної міцності супозиторіїв до руйнування

Зразок	Стійкість до руйнування, кг
№6	1,10
№3	1,05
№2	1,00

Результати дослідження показує, що всі зразки є стійкими до руйнування.

3.2 Вивчення осмотичної активності модельних зразків

Попередніми дослідженнями нами вивчено здатність модельних основ до абсорбції рідини та вплив ПАР на осмотичну активність зразків. Результатами дослідження, що наведено в роботі ВВ. Томчука [79] показано, що оптимальною основою є твердий жир з додаванням емульгатора №1 у кількості 3 % (рис. 3.3).

Виходячи з обґрунтування вибору допоміжних речовин для конструювання супозиторіїв, нами вивчено абсорбцію рідини основами модельних зразків №№6, 3 і 2.

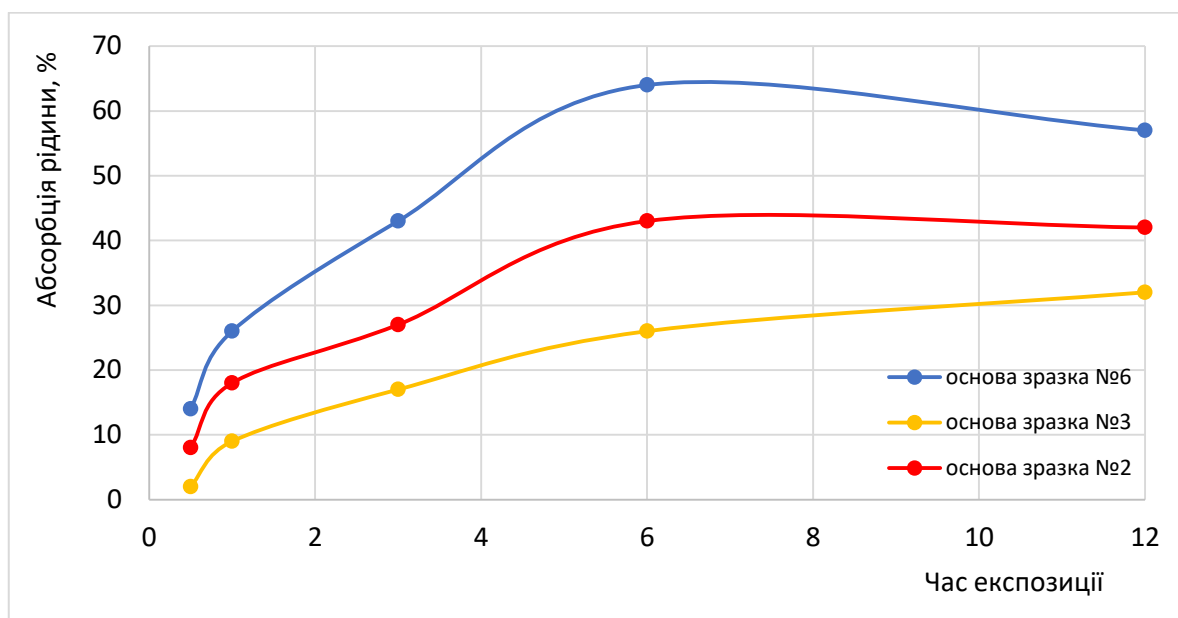


Рисунок 3.3 Діаграми абсорбції рідини в залежності від часу експозиції

Як видно з даних рис. 3.3 вода, що входить до складу основи зразків сприяє зменшенню абсорбції рідини. Максимум абсорбції рідини для основ зразків №№6 і 2 приходить на 6 год експерименту. Після чого спостерігається поступове зменшення осмотичної активності. Основа зразку №3 протягом всього часу експерименту абсорбує на себе рідину. Характер кривих основ модельних зразків вказує на природу основи. Основа зразка №6 за рахунок ПЕГ 1500 абсорбує рідину, після чого починається процес десорбції. На наш погляд,

порівняльно висока здатність основи до абсорбції рідини буде сприяти проявленню антимікробної активності (за рахунок зневоднення мікробних клітин). Отже оптимальною для нас є основа модельного зразка №6.

На наступному етапі дослідження нами вивчено вплив кислоти гіалуронової (натрієва сіль) та АФІ на осмотичну активність модельних зразків №№6, 3 і 2. Бензокаїн додавали до олійної фази. Гіалуронову кислоту розчиняли в 0,5 мл води очищеної та вводили до основи. СО2 екстракт ромашки додавали до супозиторної маси в останню чергу.

Результати дослідження наведено на рис. 3.4.

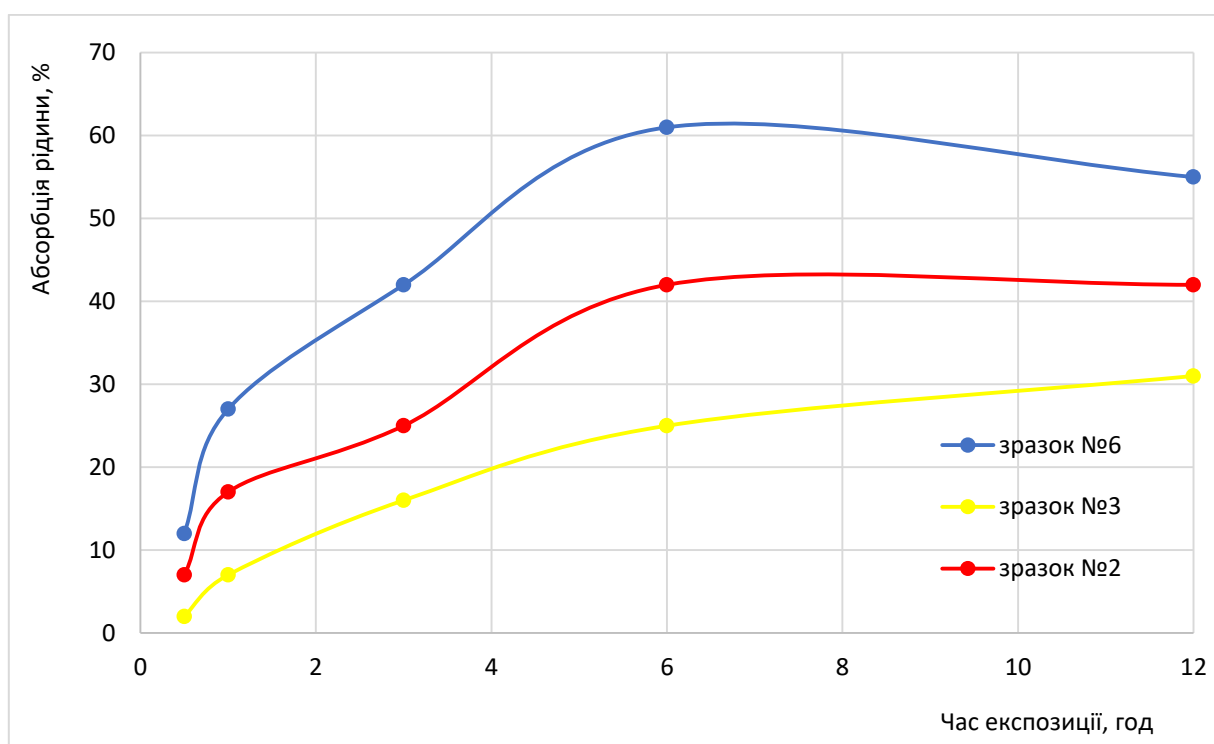


Рисунок 3.4 Діаграми абсорбції рідини в залежності від часу експозиції

Як видно з наведених даних рис. 3.4 АФІ, що входять до складу модельних зразків, не впливають на їх абсорбцію.

Наукове обґрунтування складу модельних зразків передбачає всебічне вивчення параметрів, які впливають на біодоступність препарату. Тому нами вивчено вплив технології виготовлення та способу введення АФІ та допоміжних речовин до складу супозиторної маси на антимікробну активність модельних зразків.

3.3 Вивчення залежності антимікробної активності модельних зразків від фармацевтичних факторів

Антимікробну активність дослідних зразків вивчали методом дифузії в агар відповідно до вимог ДФУ та методики, що наведено в розд. 2.

В дослідях використовували наступні культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

З метою підтвердження отриманих попередніх науково-обґрунтованих даних щодо вибору оптимального складу модельного зразка, нами вивчено вплив фармацевтичних факторів на антимікробну активність модельних зразків 2-6, що наведено в табл. 3.2. Модельні зразки нами отримано різними технологічними способами:

Зразок №2 – До відміреної кількості води додавали гіалуронову кислоту, залишали до повного розчинення/набухання полімеру на 5 хв, перемішували. Парафін розплавляємо на водяному огірнику при температурі 50 ± 2 °C. Окремо сплавляємо при температурі 34 ± 2 °C кулінарний жир з маслом какао і до сплаву вводили бензокаїн (попередньо бензокаїн подрібнюють). Перемішували до повного розчинення бензокаїна. До даного напівфабрикату додавали парафін (охолоджений до 34 ± 2 °C), перемішували. До маси при перемішуванні додавали розчин гіалуронової кислоти натрієвої солі, перемішували і в останню чергу додавали CO2 екстракт ромашки (I спосіб).

При II способу виготовлення до бензокаїна (подрібнений) додавали гіалуронову кислоту натрієву сіль, перемішували і вносили до сплаву кулінарного жиру з маслом какао з наступним додаванням парафіну (34 ± 2 °C). В останню чергу додавали CO2 екстракт ромашки (II спосіб)

Зразок №3 – Твердий жир з емульгатором T2 сплавляли на водяному огірнику (35 ± 1 °C), додавали бензокаїн при перемішуванні до повного розчинення його. До маси при перемішуванні додавали розчин гіалуронової

кислоти натрієвої солі, перемішували і в останню чергу додавали CO₂ екстракт ромашки (I спосіб).

При II способу виготовлення до бензокаїна (подрібнений) додавали гіалуронову кислоту натрієву сіль, перемішували і вносили до сплаву твердого жиру з емульгатором T2. Перемішували та в останню чергу додавали CO₂ екстракт ромашки (II спосіб)

Зразок №4 і зразок №5 – сплавляли ПЕГ 1500 (ПЕГ 1500 з ПЕГ 4000) додавали АФІ як описано вище і при I, і при II способу виготовлення.

Зразок №6 – Твердий жир з емульгатором №1 сплавляли на водяному огірнику (35±1 °C), додавали по чергово при перемішуванні бензокаїн, потім CO₂ екстракт ромашки. Окремо при температурі 45±1 °C сплавляли ПЕГ 1500, охолоджували до температурі 35-36 °C, при перемішуванні додавали розчин гіалуронової кислоти натрієвої солі і додавали до олійної фази (I спосіб).

При II способу виготовлення до бензокаїна (подрібнений) додавали гіалуронову кислоту натрієву сіль, перемішували і вносили до сплаву твердого жиру з емульгатором №1 та CO₂ екстрактом ромашки. До маси додавали розплавлений ПЕГ 1500 (II спосіб).

Результати залежності антимікробної активності модельних зразків від фармацевтичних факторів наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Результати залежності антимікробної активності модельних зразків від фармацевтичних факторів (n=5, P 95 %)

Номер зразка/спосіб введення АФІ	Зони затримки росту тест-культур, мм				
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1	2	3	4	5	6
№2 (1)	0	0	0	0	8,3±0,2*
№2 (11)	0	0	0	0	9,7±0,4*
основа	0	0	0	0	0
№3 (1)	0	0	0	0	19,4±0,5*
№3 (11)	0	0	0	0	18,7±0,5*
основа	0	0	0	0	11,7±0,4*
№4 (1)	0	8,9±0,3*	9,0±0,1*	0	28,0±0,3*

Продовження табл. 3.5

№4 (11)	0	9,3±0,2*	9,6±0,7*	0	28,4±0,3*
основа	0	0	0	0	0
№5 (1)	0	10,2±0,4*	10,0±0,7*	0	35,7±0,2*
№5 (11)	0	10,7±0,1*	10,0±0,5*	0	36,0±0,3*
основа	0	0	0	0	0
№6 (1)	10,0±0,2*	14,0±0,3*	10,4±0,5	30,0±0,2	35,7±0,6*
№6 (11)	10,2±0,6*	14,3±0,1*	10,8±0,3	30,7±1,1	35,9±1,3*
основа	0	0	0	0	10,4±0,3*
Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою (ТОВ "Біота")	10,0±0,2*	12,0±0,3*	0	0	9,0±0,6*
Ромашка лікарська фітосвічки ректальні (Авіценна)	10,0±0,5*	9,4±0,2*	9,0±0,3*	0	11,7±0,4*

Примітка: * – спостерігається бактеріостатична чи фунгістатична дія

Основи модельних зразків №№ 2, 4 і 5 не проявляють антимікробну активність. Зразки №№3 і 6 чутливі до мікроорганізму *A.niger* – 19,4 (±0,5) мм 11,7 (±0,4) мм відповідно. Модельні зразки №2 і №3 володіють антимікробною дією тільки до відношенню до тест-культур *A.niger*. Зразки №4 і №5 не проявляють антимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів *E.coli* та *S.tenuis*. Антимікробну активність до всіх тест-культур, що вивчається проявляють зразки супозиторіїв №6 (I) і №6 (II). Антимікробну активність даних зразків по відношенню до мікроорганізмів характеризуються як малочутливі – 11-15 мм (*E.coli*, *B.Subtilis* та *S.aureus*), високочутливі >25 мм (*A.niger* та *S.tenuis*). Порівняльна оцінка антимікробної активності зразків №6 (I) і №6 (II) вказує на те, що практично у даному випадку спосіб введення АФІ до складу основи не впливає на антимікробну активність. Вивчення залежності антимікробної активності модельних зразків від технології виготовлення

показало, що антимікробна активність зразків, що виготовлені за технологією II, дещо перевищує активності зразків виготовлених за технологією I. Однак дана різниця в показниках (мм) не є суттєвою. Враховуючи технологічність процесу (кратність технологічних стадій, енерго-та трудозатратність процесу) нами обґрунтовано обрано модельний зразок 6 при технологічному способу виготовлення II.

Для порівняльної оцінки нами вивчено антимікробну активність препаратів (вироби медичного призначення (ВМП)) Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою (виробництво ТОВ "Біота") та Ромашка лікарська фітосвічки ректальні (виробництво Авіценна). Як видно з отриманих експериментальних даних табл. 3.5 антимікробна активність для зразків порівняння характеризується як не чутливі (<10 мм) – *E.coli*, *A.niger* (Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою (виробництво ТОВ "Біота")); *E.coli*, *B.Subtilis* та *S.aureus* (Ромашка лікарська фітосвічки ректальні (виробництво Авіценна) та малочутливі (11-15 мм) – *S.aureus* (Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою (виробництво ТОВ "Біота") та *A.niger* (Ромашка лікарська фітосвічки ректальні (виробництво Авіценна). Дані ВМП не проявляють антимікробну активність до мікроорганізмів *C.tenuis*. Тобто, можна констатувати, що розроблений модельний зразок №6 проявляє у більшій ступені вираженість антимікробної активності по відношенню до мікроорганізмів, що вивчається, ніж препарати порівняння.

Таким чином, за результатами даного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. мікробіологічними дослідженнями (*in vitro*) обґрунтовано вибір модельного зразка №6, який виявив чутливість до тест-культур, що вивчався. Дане дослідження стало підтвердженням попередніх фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень щодо вибору модельного зразка №6;

2. підтверджено перевагу модельного зразка №6 перед препаратами порівняння; модельний зразок №6 виявив бактеріостатичну чи фунгістатичну

дію по відношенню до тест-культур *E.coli*, *S.aureus* та *A.niger*; 3. за технологією виготовлення оптимальною є вибір технології виготовлення II.

У подальшому нами вивчено антимікробну активність модельних зразків супозиторіїв (склад №6 при способу виготовлення II) в залежності від концентрації CO₂ екстракту ромашки. Для цього нами розроблено супозиторії з вмістом CO₂ екстракта ромашки 0,3 г (зразок №6, табл. 3.5), 0,2 г (зразок №6(1)) та 0,1 г (зразок №6(2)) на 1 супозиторії при постійній концентрації бензокаїна та гіалуронової кислоти натрієвої солі 0,1 г та 0,01 г на 1 супозиторії відповідно.

Результати дослідження залежності антимікробної активності зразків від концентрації CO₂ екстракту ромашки наведено на рис. 3.5.

Експериментально доведено, що збільшення концентрації CO₂ екстракта ромашки призводить до збільшення зон затримки росту тест-культур навколо колодязів.

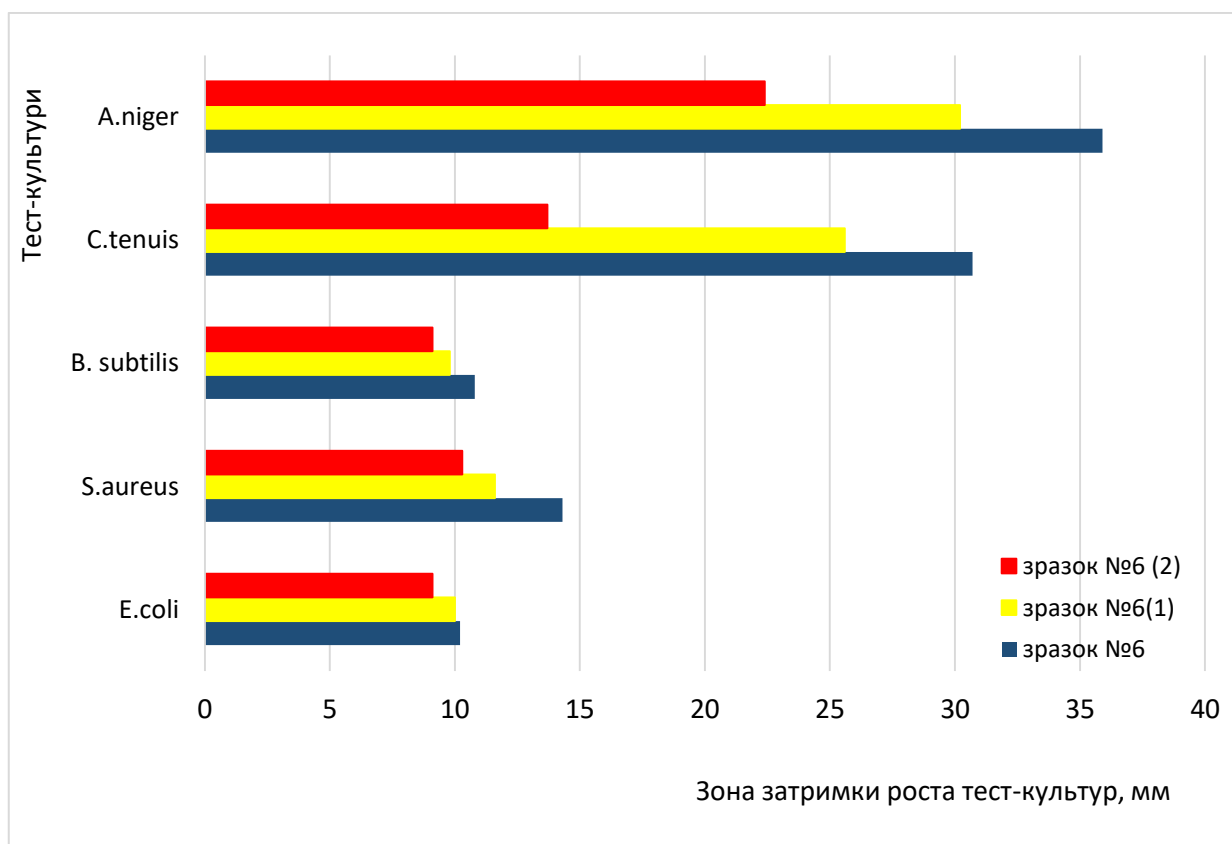


Рисунок 3.5 Діаграми залежності антимікробної активності зразків від концентрації CO₂ екстракту ромашки

Так, збільшення концентрації CO₂ екстракта ромашки від 0,1 до 0,3 г призводить до підвищення пригнічення роста тест-культур навколо лунок від 9,1 мм до 10,2 мм (*E.coli*), від 10,3 мм до 14,3 мм (*S.aureus*), від 9,1 мм до 10,8 мм (*B.Subtilis*), від 13,7 мм до 30,7 мм (*C.tenuis*) та від 22,4 мм до 35,9 мм (*A.niger*). Отже, виходячи з аналізу отриманих експериментальних даних (рис. 3.5) нами обґрунтовано обрано оптимальну концентрацію CO₂ екстракта ромашки – 0,3 г/супозиторії.

Таким чином, нами на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних досліджень нами встановлено склад супозиторіїв ректальних масою 3,0 г/супозиторії:

Бензокаїн, г	0,1
Кислота гіалуронова натрієва сіль, г	0,01
CO ₂ екстракт ромашки, г	0,3
ПЕГ 1500, г	2,20
Твердий жир, г	0,26
Емульгатор №1, г	0,13

Розроблений склад супозиторіїв ректальних отримало умовну назву «АГР-супозиторії». Склад та технологія супозиторіїв ректальних захищений патентом України на винахід (Додаток А).

3.4 Обґрунтування та розробка технології виробництва супозиторіїв ректальних під умовною назвою «АГР-супозиторії»

Одним із фармацевтичних факторів, що впливає на стабільність та ефективність препарату, є технологія виготовлення лікарського засобу. При розробки складу та технології препарату виникає питання щодо температурного режиму введення технологічного процесу.

За своїми фізико-хімічними властивостями супозиторна основа представляє собою гетерогенну систему та має здатність переходити з одного

структурного стану в іншу. Наприклад, супозиторна маса при виливання у формі з подальшим охолодженням переходить з стану в'язко-текучого в твердий. Тому необхідно вивчити структурно-механічні властивості супозиторних мас, що надасть можливість вивчити процес вивільнення АФІ, терапевтичної дії препарату та вибору параметрів технологічного прийому введення процесу виготовлення препарату.

Згідно досліджень В. А. Ващук [182] CO₂ екстракт ромашки є термостійким засобом, розклад його починається з температури 80 °С. Тому технологічний процес необхідно ввести до температури 80 °С.

Дослідження реологічних властивостей опрацьованих супозиторіїв нами проведені на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2», методика якої викладено в розд. 2.

Дослідження зразків проведені в температурних межах 35-60 °С. Вивчали тип течії, тиксотропність зразків. Встановлено залежність напруги зсуву від швидкості зсуву (рис. 3.6).

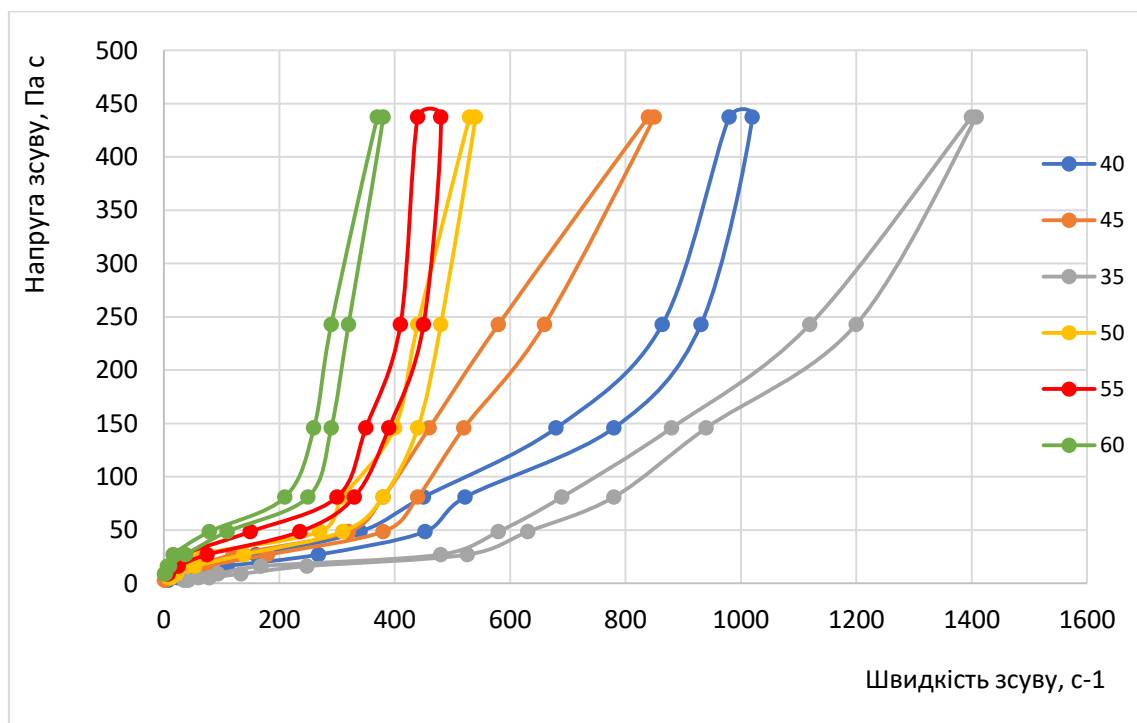


Рисунок 3.6 Реограми залежності швидкості зсуву від напруги зсуву

Результати дослідження показує, що реограмам характерно нен'ютонівський, псевдопластичний тип течії. На рис. 3.6 показано, що препарату притаманна тиксотропність (за рахунок петлі гістерезису). При температурі 60 °С супозиторна маса має дуже низькі показники ефективної в'язкості – 1,4 Па с (швидкість зсуву 27 с⁻¹), що прискорює оседання часток у технологічному процесі виготовлення супозиторіїв.

При температурі 35 °С утворюється супозиторна маса з високими показниками структурної в'язкості, що може призвести до певних технологічних труднощів при дозуванні супозиторіїв.

При підвищення температури з 35 °С до 40 °С структурна в'язкість зменшується в 1,95 рази, до 45 °С – в 2,92 рази, до 50 °С – 3,79 рази, до 55 °С – в 4,02 рази, до 60 °С – в 13,91 рази (рис. 3.7).

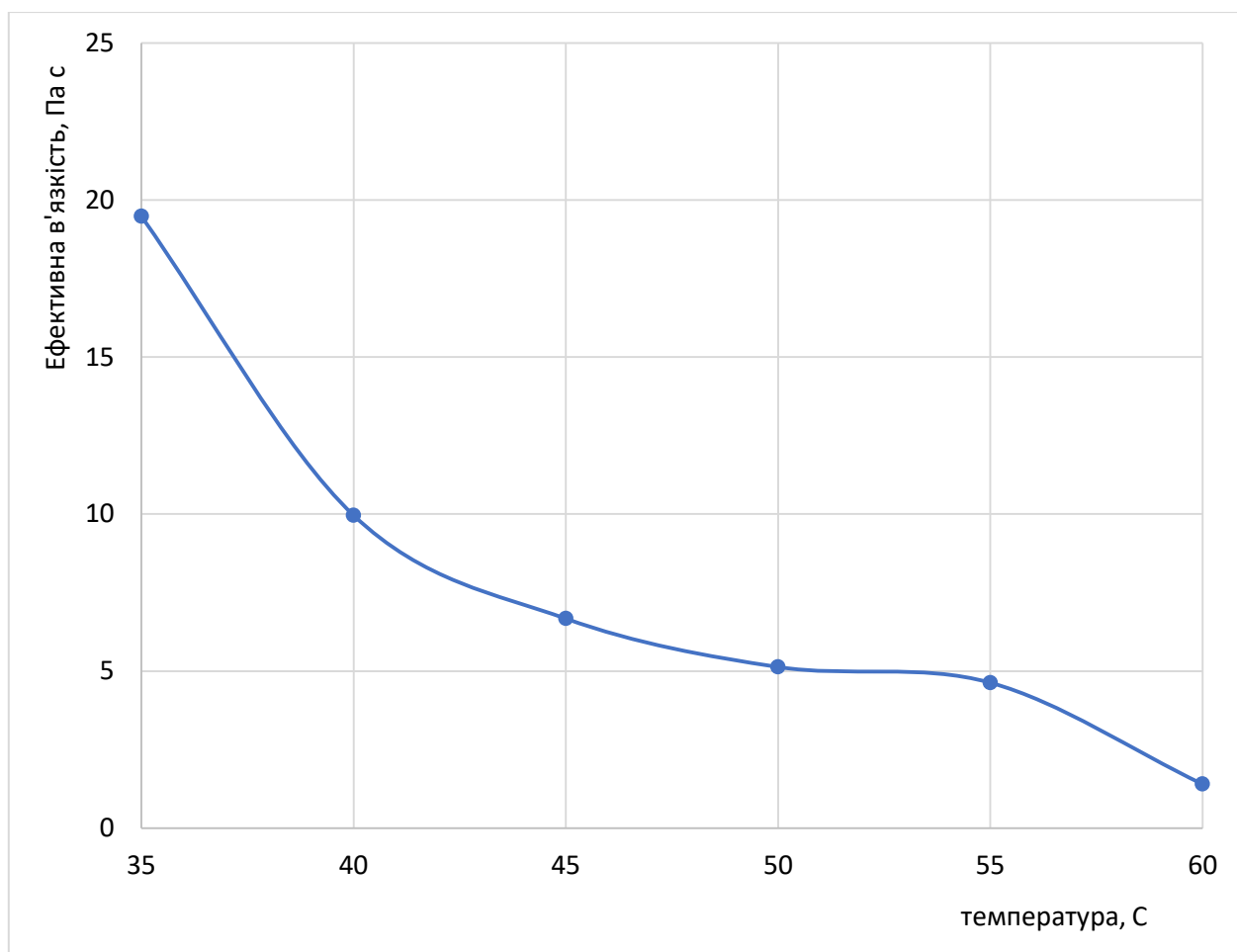


Рисунок 3.7 Крива залежності ефективної в'язкості супозиторіїв від температури при швидкості зсуву 27 с⁻¹

При температурі 55 °С супозиторна маса мала значні параметри текучості, що призводило до утворення крихтих супозиторіїв. При температурному режимі 45-50 °С утворюється гель-золь, що забезпечує виготовлення однорідних супозиторних мас.

Отримані криві не є лінійними, що свідчить про пластично-в'язких властивостях супозиторної маси. При збільшенні температури криві в'язкості плавно зростають, а потім переходить в пряму, що говорить за поступове руйнування структури.

Отже, для отримання якісних супозиторіїв перемішування супозиторної маси у реакторі відбувається при температурі 45-50 °С, після чого відбувається охолодження маси в реакторі до температури 35-40 °С. Таку ж температуру повинна мати маса в збірнику та бункеру автомата для дозування супозиторіїв.

Розроблені супозиторії по дисперсності є розчинами, оскільки при підвищеної температури всі АФІ повністю диспергуються в основі. З метою встановлення стійкості основи розплавлену супозиторну масу протягом 24 год залишали при температурі 40 °С. Протягом 24 год спостережень (візуально) показало, що не спостережено розшарування маси. У зв'язку з цим, розплавлену супозиторну масу не треба перемішувати.

У технологічному процесі велике значення має тривалість і швидкість перемішування супозиторної маси. Для перемішування використовували рамну мішалку з кількістю 54 і 150 обертів у хвилину (об/хв). Через 20, 40 і 60 хв із різних шарів супозиторної маси (у реакторі) відбирали проби та оцінювали (візуально) зовнішній вигляд. Результати дослідження наведено в табл. 3.6.

Результати експериментальних досліджень показали, що супозиторна маса є однорідною при змішування протягом 60 хв при частоті обертів 54 об/хв та 150 об/хв при перемішування 20, 40 та 60 хв (табл. 3.6). Нами за оптимальний режим перемішування супозиторної маси обрано 150 об/хв протягом 20 хв.

Наступним технологічним показником є температура та час охолодження супозиторіїв. Для цього супозиторії розливали в первинну упаковку та

досліджували залежність температури та тривалості охолодження від показника стійкості до руйнування. Результати дослідження наведено на рис. 3.8.

Таблиця 3.6

Результати залежності однорідності супозиторної маси від тривалості та швидкості перемішування

Частота обертів, об/хв	Тривалість перемішування, хв	Однорідність супозиторної маси
54	20	Маса не є однорідною
	40	Маса не є однорідною
	60	Маса є однорідною
150	20	Маса є однорідною
	40	
	60	

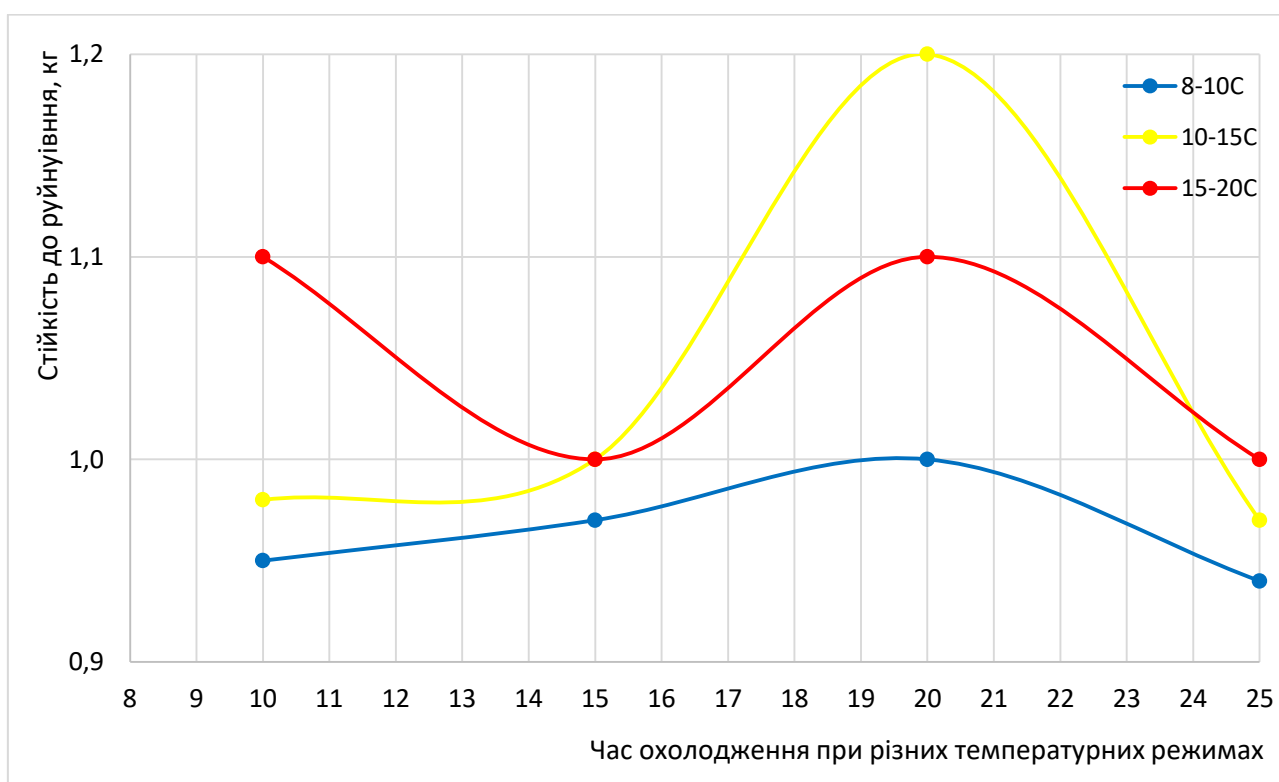


Рисунок 3.8 Діаграми залежності стійкості до руйнування від температури та часу охолодження

Встановлено, що на стійкість супозиторіїв впливає температурний режим та час охолодження. Як видно з наведених даних рис. 3.8 оптимальним температурним режимом охолодження супозиторіїв є 10-15 °С протягом 20 хв.

Отже, нами обрано критичні параметри технологічного режиму виготовлення супозиторіїв: температура виготовлення супозиторної маси 45-50 °С, охолодження супозиторної маси в реакторі до 35-40 °С, швидкість перемішування 150 об/хв, час перемішування 20 хв, температура охолодження супозиторіїв 10-15 °С, тривалість (час) охолодження 20 хв.

Для приготування супозиторіїв необхідно визначити зворотній коефіцієнт заміщення АФІ, бо їх вміст у супозиторіях складає 13,66 %.

Для визначення зворотнього коефіцієнту заміщення АФІ методом виливання (ємність гнізда складає 3 см³) отримували по 30 зразків супозиторіїв без АФІ та з АФІ відповідно. Після застигання супозиторії зважували (точність до 0,01) та визначали їх середню масу.

Зворотній коефіцієнт заміщення АФІ, що розраховували за формулою (3.1), наведено в табл. 3.7:

$$F = \frac{P-Q}{A} + 1, \quad 3.1$$

де: P – маса 30 супозиторіїв без АФІ, г;

Q – маса 30 супозиторіїв з АФІ, г;

A – загальна маса АФІ, які містяться в 30 супозиторіях, г.

Таблиця 3.7

Зворотній коефіцієнт АФІ

P	Q	A	F
90,05	96,72	12,3	0,46

Розрахований зворотній коефіцієнт АФІ (0,46) дозволяє виготовити супозиторії без втрат АФІ та допоміжних речовин.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень розроблено склад та раціональну технологію виготовлення супозиторіїв з бензокаїном, гіалуроновою кислотою натрієвої солі та CO₂ екстрактом ромашки.

Технологічний процес виробництва супозиторіїв ректальних складається з наступних стадій технологічного процесу: підготовчі роботи; відважування та просіювання АФІ; змішування порошків бензокаїна з гіалуроновою кислотою натрієвої солі; приготування супозиторної основи; уведення АФІ в основу та гомогенізація супозиторної маси; приготування спозиторної маси; фасування в ПВХ упаковки; пакування в пачки; пакування пачок в групову тару.

Технологічна схема виробництва наведено на рис. 3.9.

Стадія 1. Відважування та просіювання АФІ та допоміжних речовин. До початку відважування та просіювання АФІ та допоміжних речовин проводять калібрування ваг у відповідності до інструкції до експлуатації. Перед завантаженням сировини перевіряють статус обладнання, задіяного в процесі виробництва (обладнання має бути очищене та допущене до роботи), перевіряють чистоту всіх допоміжних ємностей, збірників та мірників, що використовуються у роботі. Всі АФІ та допоміжні речовини відважують на електронних вагах. Відважену кількість бензокаїна подрібнюють на млині протягом 3 хв та передають в збірник. АФІ просіюють крізь вибросіто діаметром 0,16 мм та передають в збірник. Збірники герметично закупорюють та передають на стадію 2.

Стадія 2. Змішування порошків бензокаїна з гіалуроновою кислотою натрієвої солі. Зі стадії 1 бензокаїн та гіалуронову кислоту (натрієва сіль) передають в збірник з мішалкою. Протягом 5 хв відбувається перемішування бензокаїна та гіалуронової кислоти (натрієва сіль).

Стадія 3. Приготування супозиторної основи. Розраховану кількість твердого жиру, емульгатора №1, ПЕГ 1500 зі стадії 1 передають у реактор з паровою рубашкою і при температурі 45-50 °С. Розплав основи проводять при періодичному перемішуванні. Контроль агрегатного стану проводять візуально.

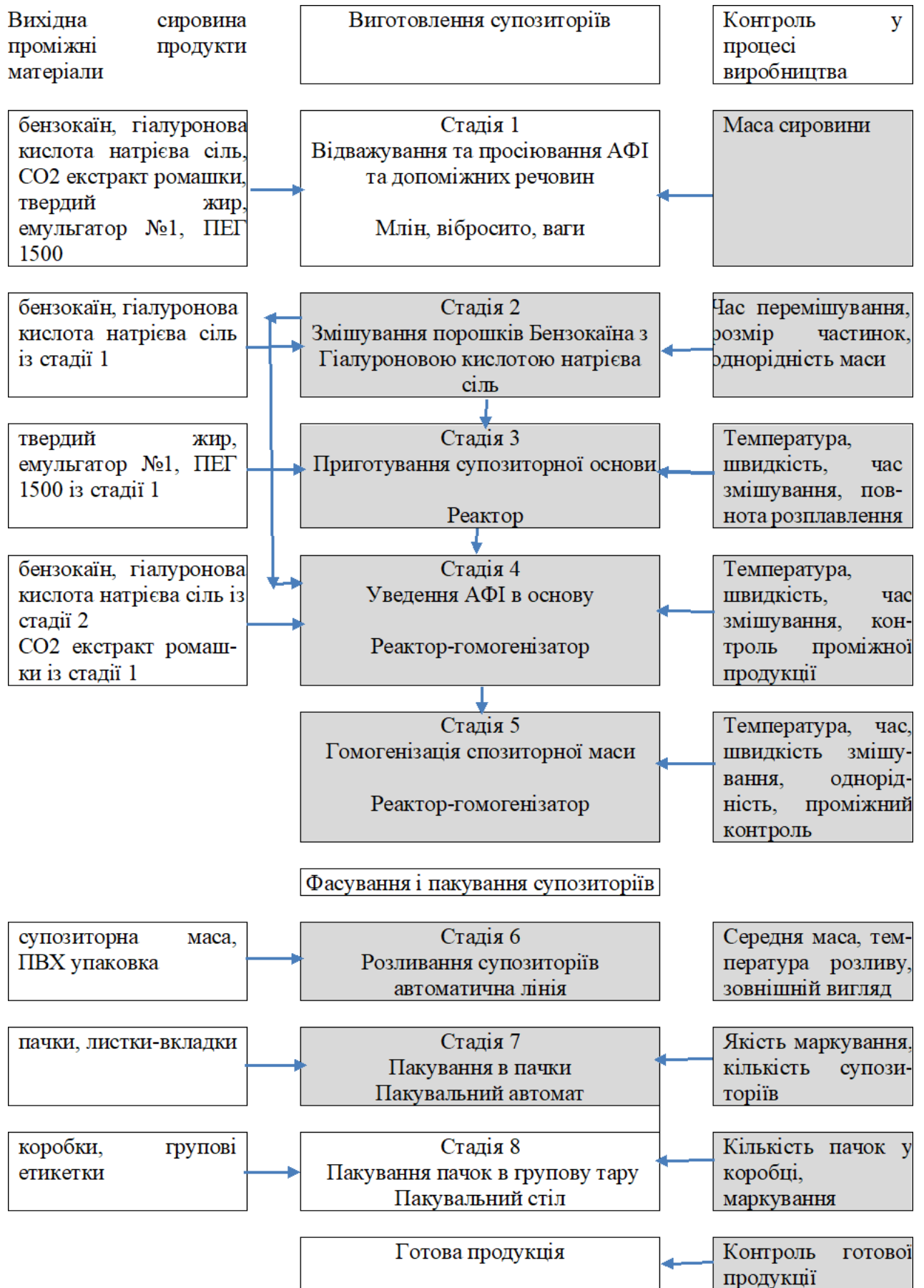


Рисунок 3.9 Технологічна схема виробництва супозиторіїв ректальних

Після повного розплаву основи реактор переводять в стан термостатування при температурі 40-50 °С протягом 120 хв. Після закінчення 120 хв водяну рубашку реактора переводять в стан охолодження (температура води в рубашці – 15 °С) і при періодичному перемішування доводять температуру основи до 35±5 °С. Після досягнення температури основи 35±5 °С виводять основу в збірник, який укупувають та передають на стадію 4.

Стадія 4. Уведення АФІ в основу та гомогенізація супозиторної маси. При вимкненому приводі пристрою, що перемішує, в резервуар через верхній край завантажують частину розплаву супозиторної основи зі збірника, переданої зі стадії 3 та по черзі додають подрібнений та просіяний анестезин з гіалуроновою кислотою зі збірника із стадії 3.

Після завантаження напівпродуктів кришку резервуара закривають, включають пристрій, що перемішує, і готують концентрат протягом 20 хв. Після 20 хв до отриманого напівпродукту із стадії 1 передають СО₂ екстракт ромашки, перемішують протягом 20 хв при 150 об/хв.

Стадія 5. Приготування спозиторної маси. Для досягнення однорідності супозиторної маси. Для досягнення однорідності супозиторної маси до реактора підключають роторно-пульсаційний апарат, який поєднує принципи роботи диспергатора, гомогенізатора та відцентрового насоса. Після закінчення часу перемішування 150 об/хв протягом 20 хв супозиторну маса передають на пристрої для дозування.

Стадія 6. Розливання супозиторіїв. У формувальні блоки лінії встановлюють рулони з маркованою та немаркованою плівкою для виготовлення чарунково-контурних упаковок. Формувальні блоки включають і починають процес формування чарунково-контурних упаковок для розливу супозиторної маси. Сформовані упаковки у вигляді стрічки з роздутими осередками автоматично надходять у наповнюючі вузли лінії. Після проходження дозуючих вузлів стрічку з осередками заправляють у блоки охолодження і через 10 хв починають дозування супозиторної маси підготовлені осередки. Включають пристрої, що дозують, супозиторна маса

надходить в дозатори лінії. Перевіряють масу супозиторіїв. Маса одного супозиторія повинна бути від 2,85 до 3,15 г. Стрічки з супозиторною масою охолоджують (температура 10-15 °С) протягом 20 хв.

Стадія 7. Пакування в пачки. На контурну упаковку наносять номер серії та розрізають контурну стрічку із супозиторіями №5, прикріплюють етикетку (назва продукції, номер серії, дата виготовлення, кількість) та передають на стадію 8.

Стадія 8. Пакування пачок в групову тару відбувається на автоматичній лінії. Пакують по 2 штуки (2 x №5) з інструкціями для застосування пакують у пачки, куда наносять номер серії та термін придатності ЛЗ. Перевіряють маркировку.

Із серії для аналізу відбирають середню пробу. Після підтвердження препарату специфікаційним нормам МКЯ готовий ЛЗ передають на склад готової продукції. Температурний режим зберігання на складі 2-8 °С (сухе, захищене від світла місце).

На основі опрацьованої технології виготовлення супозиторіїв розроблено проект технологічного регламенту супозиторіїв ректальних.

Інтеграція результатів біофармацевтичних досліджень з контролем фармацевтичних (перемінних) факторів дозволяє забезпечити вихід готової продукції належної якості.

Контрольні (критичні) точки технологічного процесу виробництва супозиторіїв ректальних наведено в табл. 3.8.

Отже, врахування всіх ризиків та контрольних (критичних) точок технологічного процесу виробництва супозиторіїв ректальних забезпечить отримання якісної продукції [183].

Таблиця 3.8

Контрольні (критичні) точки технологічного процесу виробництва супозиторіїв ректальних

Найменування стадій	Найменування об'єкту контролю	Параметри, що контролюються	Регламентуєміи норматив (значення показників)
1	2	3	4
Допоміжні роботи:			
Підготовки повітря	Повітря робочої зони	Концентрація аерозольних часток	Максимальна допустима кількість часток в 1 м ³ повітря з розмірами 0,5 мкм – 3520000, 1 мкм – 832000, 5 мкм – 29300
		Температура, вологість	15-25 °С 30-60 %
		Мікробіологічна чистота	Клас чистоти: «D» – не більше 50 КУО/м ³ /пластина
Підготовка виробничих приміщень. Підготовка очищеної води	Вода очищена	Мікробіологічна чистота	Не більш 10 ² м/о в 1 мл при відсутності бактерій родини Enterobacteriaceae, St. aureus, Ps. aeruginosa
		pH	5-7
		Сухий залишок	Не більш 0,001%
		Відновлюючі речовини	Рожеве забарвлення повинне зберігатися.
		Діоксид вуглерода	Не повинно бути помутніння протягом 1 год
		Нітрати, нітрити	Не повинно з'являтися блакитного окрашування
		Хлориди	Не повинно бути опалестенції
		Аміак	Не більш 0,00002%
		Сульфати Кальцій	Не повинно бути помутніння
Тяжкі метали	Не повинно бути зафарбованість		
Підготовка обладнання	Виробниче обладнання	Залишки мючих та дезінфікованих засобів	Відсутність залишків мючих та дезінфікованих засобів
		Мікробіологічна чистота	Не більше 20 КУО в смивах з поверхні площею 30 см ²
Підготовка технологічного одягу та персоналу	Поверхня технологічного одягу	Мікробіологічна чистота	Не більше 20 КУО в смивах з поверхні одягу одного працівника
	Поверхня персоналу		Не більше 20 КУО в смивах з поверхні рук одного працівника

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4
Технологічний процес			
Підготовка сировини	Вхідний контроль сировини	Відповідно показникам сертифікації	
Стадія 1 Відважування та просіювання АФІ та допоміжних речовин	Бензокаїн, Гіалуринова кислота натрієва сіль СО ₂ екстракт ромашки Твердий жир ПЕГ1500 Емульгатор №1	Млін, вібросито, ваги	Згідно з виробничою рецептурою
Стадія 2 Змішування порошоків бензокаїна з гіалуриновою кислотою натрієвої солі	Бензокаїн, гіалуринова кислота натрієва сіль	Час перемішування	15 хв
		розмір частинок	0,36
		однорідність маси	Однорідна маса
Стадія 3 Приготування супозиторної основи	Твердий жир ПЕГ1500 Емульгатор №1	Температура плавління	45-50 °С
		Час плавління	40 хв
		термостатування час	45-50 °С 120 хв
		охолодження	35 ±5 °С
Стадія 4 Уведення АФІ в основу та гомогенізація супозиторної маси	Бензокаїн, гіалуринова кислота натрієва сіль СО ₂ екстракт ромашки	Час перемішування	20 хв
		мішалка	рамна
		Швидкість обертання	150 об/хв
		температура	35 ±5 °С
		Проміжний контроль	Згідно з виробничою рецептурою
		Час перемішування	20 хв
Стадія 5 Приготування спозиторної маси	роторно-пульсаційний апарат	мішалка	рамна
		Швидкість обертання	150 об/хв
		Проміжний контроль	Згідно з виробничою рецептурою
		Час перемішування	20 хв
Стадія 6 Розливання супозиторіїв	Готова упаковка з супозиторною масою	герметичність	Стричка контурна повинна бути герметичною
		Температура розливання	35 ±5 °С
		Температура охолодження,	10-15°С
		Час охолодження	20 хв
		Середня маса одного супозиторія	2,85-3,15 г
		Контроль якості	Згідно з виробничою рецептурою та МКЯ

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4
Стадія 7 Пакування в пачки	Готова продукція	Зовнішній вигляд упаковки	На згібах упаковки не повинно бути тріщин. Не повинно бути «розповзання» фарби
		Правильність на- несення номера се- рії і терміна при- датності	Повинно відповідати встановленої серії та терміну придатності
		Комплектність упаковки	В кожену упаковку повинно бути вкладені контурна упаковка з 10 супозиторіями (5x2) та одна інструкція.
Стадія 8. Пакування пачок в групову тару	Готова продукція	комплектність	В кожній групой тарі повинно бути вкладено упаковки з супозито- ріями та інструкцією. З зовнішнього боку повинно бути приклеєно транспортна етикетка у кількості 2 шт
	маркування	Текст етикетки, якість друку	Четкість тексту
		Якість нанесення номера серії та терміну придатності	Четкість нанесення номера серії та терміну придатності Якісність наклеювання етикетки Цілісність етикетки

3.5 Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв ректальних

Оцінку якості виготовлення супозиторіїв [184] ректальних проводили згідно вимог ДФУ.

Опис. Супозиторії ректальні торпедоподібної форми, жовтого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень.

Однорідність. На поздовжньому зрізі зразків супозиторіїв ректальних відсутні краплення та інші прояви неоднорідності.

Середня маса. Середню масу супозиторіїв визначали згідно методики, що наведено в розд. 2. Результати дослідження наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Результати визначення середньої маси супозиторіїв ректальних [80]

Серія	Середня маса, г	Відхилення, %	Макисмальне відхилення в масі, %
1	2	3	4
070921	2,98	0,33	-1,02 +0,93
	2,99		
	2,96		
	2,97		
	2,97		
	2,98		
	2,99		
	2,95		
	2,93		
	2,99		
	2,97		
	2,95		
	2,98		
	2,96		
	2,97		
	3,06		
	3,07		
	3,00		
	3,01		
	3,05		
	3,06		
	3,02		
	3,01		
	3,00		
	3,09		
	3,03		
	3,01		
	3,00		
3,00			
3,01			
Σ2,99			

Продовження табл. 3.9

1	2	3	4
150921	3,003	+0,1	-1,12 +1,04
230921	2,94	+0,33	-1,00 +1,31
270921	2,93	- 0,43	-1,33 +1,33
290921	3,05	+ 0,21	- 1,33 + 1,84
051021	2,96	- 0,12	- 1,50 +1,45

Із отриманих експериментальних результатів, що наведено в табл. 3.9 видно, що відхілення в масі супозиторії ректальні не перевищують допустимі норми $-2,85-3,15$ г (± 5 %) [181].

Температура плавлення супозиторіїв ректальних визначали згідно методики, що викладено в розд. 2.

Згідно вимог ДФУ температура плавлення супозиторіїв не має перевищувати 37 °С [80]. Нами вивчено температура плавлення при двох температурних режимах: $2-8$ °С та $8-15$ °С. Результати досліджень, що наведено в табл. 3.10, показало, що температура плавлення супозиторіїв відповідає вимогам ДФУ: не більше 37 °С.

Таблиця 3.10

Результати визначення температури плавлення супозиторіїв ректальних [80]

Серія	Температура плавлення, °С	
	2-8	8-15
070921	34,32±0,45	34,36±0,13
150921	36,08±0,15	36,02±0,15
230921	36,03±0,17	36,02±0,15
270921	36,20±0,15	36,20±0,15
270921	35,43±0,17	35,45±0,19
051021	36,02±0,37	36,07±0,17
Середня $T_{пл}$, °С		
	34,3 – 36,2	34,3 – 36,4

Результати експериментальних даних показує, що температури плавлення супозиторіїв ректальних знаходиться в межах 34,3 – 36,4 °С [80], що відповідає вимогам ДФУ.

При визначення показника часу повної деформації доведено [80], що даний показник не перевищує 15 хв (табл. 3.11), що відповідає вимогам ДФУ.

Таблиця 3.11

**Результати визначення показника часу повної деформації
супозиторіїв ректальних**

Серія	Час повної деформації, хв/при температурі, °С	
	2-8	8-15
070921	7,32±0,12	7,30 ±0,03
150921	6,93±0,18	6,93± 0,02
230921	7,10±0,09	7,08±0,08
270921	7,25±0,11	7,24±0,01
270921	7,02±0,12	7,02±0,02
051021	7,32±0,15	7,35±0,11
Середній час деформації		
	6,93 – 7,32	6,93 – 7,35

Визначення *pH* водного розчину супозиторіїв ректальних проводили потенціометрично як після виготовлення супозиторіїв та в процесі їх зберігання протягом 27 міс. при двох температурних режимах (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показник pH водного розчину супозиторіїв ректальних

Серія	pH		
	Відразу після виготовлення	через 27 міс зберігання при температурі, °С	
		2-8	8-15
1	2	3	4
070921	6,41±0,02	6,42±0,01	6,44±0,02

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
150921	6,65±0,03	6,67±0,03	6,67±0,01
230921	6,61±0,01	6,62±0,01	6,64±0,01
270921	6,56±0,02	6,57±0,01	6,58±0,02
290921	6,54±0,02	6,55±0,01	6,57±0,01
051021	6,79±0,06	6,77±0,04	6,78±0,02

На основі отриманих даних результатів досліджень можна встановити норму специфікаційної характеристики показника рН – 6,0 - 8,0.

Результати визначення *однорідності дозованих одиниць* наведено в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Визначення показника однорідності дозованих одиниць

Номер зразка з/п	Вміст АФІ в 1 супозиторіїв, %		
	Бензокаїн	Гіалуронова кислота натрієва сіль	СО2 екстракту ромашки
1	2	3	4
1	101,6	108,5	99,1
2	98,7	98,6	96,3
3	97,5	105,8	102,4
4	107,2	100,6	97,7
5	113,0	96,7	104,5
6	111,1	99,2	103,8
7	109,2	107,8	97,3
8	99,3	103,2	100,3
9	102,2	106,7	108,1
10	103,7	102,6	97,4
Середнє значення	104,35	102,97	100,69

Отримані дані вказують на те, що препарат витримує випробування, оскільки вміст АФІ в супозиторіях знаходяться в межах 85-115 % (згідно ДФУ приймальне число повинно відповідати умові $L1 = 15,0 \%$).

Таким чином, за результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних досліджень супозиторіїв ректальних встановлено специфікаційні характеристики розробленого ЛЗ під умовною назвою «БГР-супозиторії», що наведено в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Специфікаційна характеристика супозиторіїв ректальних під умовною назвою «БГР-супозиторії»

Показники якості	Вимоги проекту МКЯ	Методи контролю
1	2	3
Опис	Супозиторії ректальні торпедоподібної форми, жовтватого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень	Органолептичний, ДФУ 2.0
Однорідність	На поздовжньому зрізі зразків супозиторіїв ректальних відсутні крапління та інші прояви неоднорідності	Візуально, ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5.
Середня маса	2,85 г - 3,15 г	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5
Температура плавлення	не більше 37 °С	ДФУ 1.0, с. 27
рН	6,0 – 8,0	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.2.3
Однорідність дозованих одиниць	85-115 %	ДФУ 2.0, Т.1 пункт 2.9.40
Розпадання	Через 60 хв випробування всі зразки мають розпадатися	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.2
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних м/о не більше 10^3 , дріжджових і плісневих грибів - не більше 10^2 в 1 г супозиторіїв. Відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і St. aureus.	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 5.1.4

Продовження табл. 3.14

1	2	3
Ідентифікація		
Бензокаїн	на хроматограмі час утримування основного піку бензокаїну випробуваного розчину має відповідати часу утримування основного піку бензокаїну розчину порівняння.	ДФУ*, пункти 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії
СО ₂ екстракт ромашки	на хроматограмі час утримування піку хамазулену випробуваного розчину має співпадати із часом утримування піку хамазулену розчину порівняння та розчину екстракту.	ДФУ*, пункт 2.2.28 Метод газової хроматографії
Гіалуронова кислота	на хроматограмі час утримування основного піку гіалуронової кислоти випробуваного розчину має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти розчину порівняння	ДФУ*, пункти 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії
Кількісне визначення		
Бензокаїн	95 мг - 105 мг	ДФУ*, пункти 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії
СО ₂ екстракт ромашки	270 мг - 330 мг	ДФУ*, пункти 2.2.28 метод газової хроматографії
Гіалуронова кислота	4,5 мг - 5,5 мг	ДФУ*, пункти 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії
Термін зберігання	2 роки при температурі 2-15 °С	

3.6 Вивчення стабільності супозиторіїв ректальних під умовною назвою «БГР-супозиторії»

Одним із показників якості розробленого лікарського засобу є його стабільність протягом терміну зберігання. Вивчення специфікаційних

показників дозволяє встановити фактори, що впливають на якість розробленого ЛЗ умови зберігання, термін зберігання, первинна упаковки тощо. Тому у подальшому нами вивчено стабільність розробленого ЛЗ за основними показниками якості: якість, мікробіологічна чистота, термін зберігання, умови зберігання.

Нами виготовлено 5 серій супозиторіїв ректальних в полівінілхлоридній упаковці та вивчено стабільність препарату при температурі 2- 8 °С та 8-15 °С. Дослідження специфікаційних показників вивчали через 3 потім кожні 6 міс протягом 27 міс зберігання.

Оцінку якості розробленого препарату проводили за показниками опис, однорідність, середня маса, температура плавлення, рН, однорідність дозованих одиниць, розпадання, визначення та виявлення АФІ тощо.

За результатами проведених протягом 27 міс досліджень (табл. 3.15), опис, однорідність, середня маса, рН водного розчину та розпадання супозиторіїв ректальних залишалися незмінними при двох температурних режимах зберігання. Ідентифікація та кількісне визначення АФІ у супозиторіях ректальних показало стабільність показників при зазначених температурних режимах протягом 27 міс зберігання. За показником «мікробіологічна чистота» опрацьовані супозиторії ректальні відповідають вимогам ДФУ: бактерії родини Enterobacteriaceae, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* відсутні; у 1 г ЛЗ кількість грибів не перевищувала 20, а бактерій – 15.

Таким чином, виходячи з аналізу отриманих даних, розроблені супозиторії ректальні відповідають закладеним специфікаційним нормам протягом терміну зберігання – 27 міс при температурі – 2-15 °С (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Результати вивчення стабільності супозиторіїв ректальних «БГР-супозиторії» (серія 070921)

Показники якості	Зберігання протягом, міс/температура																
	2-8 °С									8-15 °С							
	Норми	0	3	6	9	12	18	24	27	0	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Супозиторії ректальні торпедоподібної форми, жовтого кольору з зеленим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень																
Однорідність	На поздовжньому зрізі зразки супозиторіїв ректальних відсутні вкраплення та інші прояви неоднорідності	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Середня маса	Маса одного супозиторія 2,85г -3,15 г.	3,02±0,03	3,04±0,04	3,03±0,05	3,02±0,02	3,03±0,04	3,03±0,05	3,03±0,02	3,03±0,04	3,06±0,02	3,06±0,04	3,05±0,02	3,06±0,02	3,06±0,05	3,04±0,04	3,05±0,04	3,06±0,03
Температура плавлення	не більше 37 °С	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В
Однорідність дозованих одиниць	85-115 %	Бензокаїн															
		101,6±7,4	101,8±4,6	101,9±10,1	101,7±17,8	101,7±18,1	101,6±13,2	101,7±21,3	101,8±11,7	109,2±11,1	109,1±9,6	108,9±20,7	109,3±11,4	109,2±19,7	109,3±21,7	109,1±16,7	109,6±17,1
		Гіалуронова кисл натрієва сіль															
		99,7±13,7	99,7±11,2	99,8±11,4	99,7±9,7	99,8±14,3	99,7±11,3	99,8±11,6	99,6±12,1	99,2±3,7	99,3±10,1	99,2±9,8	99,4±10,2	99,3±11,5	99,4±8,9	99,4±8,3	99,4±9,7
Розпадання	Через 60 хв випробування зразки мають розпастися	CO2 екстракт ромашки															
		102,7±11,3	101,8±11,4	102,2±10,7	102,9±9,7	101,6±10,3	102,2±10,5	102,6±9,5	102,7±9,6	101,9±9,8	101,8±10,7	101,1±10,1	101,7±10,5	101,3±10,7	101,6±11,4	102,1±11,6	102,4±17,3
Розпадання	Через 60 хв випробування зразки мають розпастися	47,0±3,0	46,2±2,1	48,2±5,3	46,4±3,4	47,0±6,2	47,0±3,7	46,2±4,1	47,3±1,4	45,3±5,2	45,0±6,3	46,4±2,6	45,7±4,7	45,2±1,5	46,8±3,9	46,7±4,1	45,1±4,9

3.7 Реологічні дослідження

Вимірювання реологічної поведінки зразків було виконано за допомогою ротаційного реометра «Anton Paar» (Австрія).

Технологію виготовлення супозиторіїв передбачає сплавлення, потім поступове охолодження супозиторної маси. Тому реологічні дослідження проводили у порядку зниження температури 60 °С, 55 °С та 50 °С. Проведення технологічного процесу при температурі вище 60 °С не є доцільним з точки зору економіки. А при температурі нижче 45 °С є недоцільним з точки зору технології – відбувається затвердіння маси, що унеможлює розлив супозиторної маси в упаковку. На рис 3.10 та 3.11 наведено реограми плинину супозиторної маси та основи в залежності від зазначених температур.

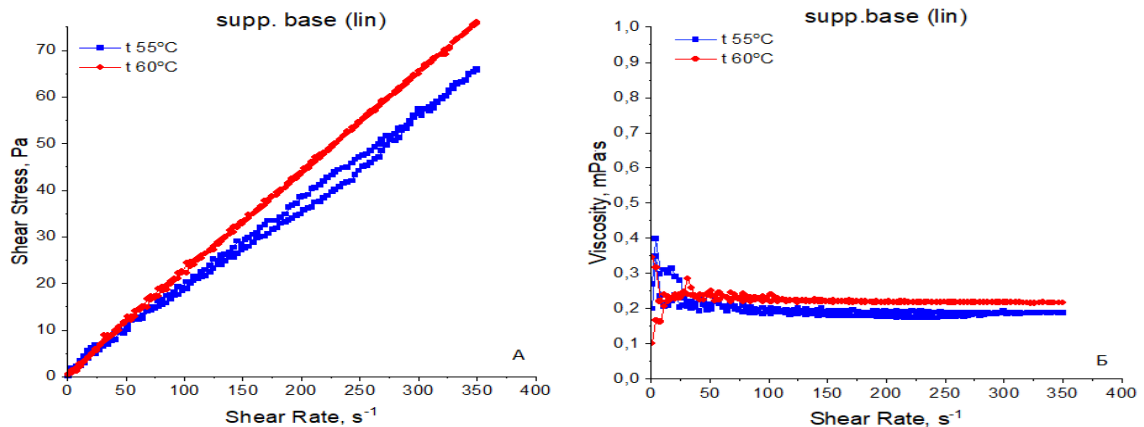


Рисунок 3.10 Залежність напруги зсуву (А) та структурної в'язкості (Б) супозиторної основи від градієнта швидкості зсуву

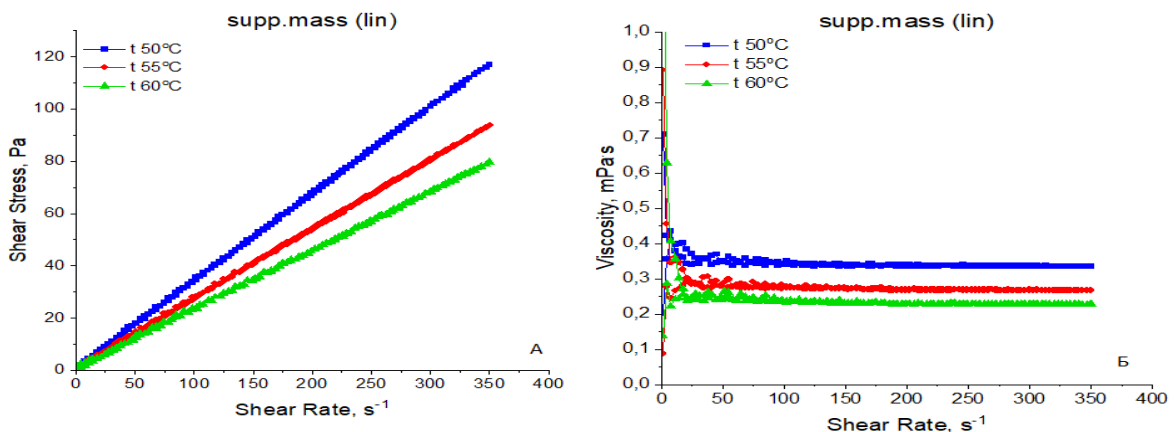


Рисунок 3.11 Залежність напруги зсуву (А) та структурної в'язкості (Б) супозиторної маси від градієнта швидкості зсуву

Попередньо було зроблено статистичну обробку отриманих даних. При температурі 60 °С супозиторна основа і супозиторна маса є розплавом, за характером реологічних властивостей подібні до ньютонівської рідини, тобто в'язкість у системі постійна і не залежить від величини напруги зсуву. Напруга зсуву характеризується низькими показниками при температурних режимах, що вивчається. Тобто забезпечується рух системи при мінімальних швидкостях зсуву. Отже швидкість обертання мішалки реактора повинна складати 25-45 об/хв. Така швидкість забезпечить важливі показники якості препарату – однорідність, температура плавлення, однорідність дозовапних одиниць тощо.

3.8 Визначення фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції ЛЗ

Вивчення фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції ЛЗ (*in vitro*) дозволяє визначити закономірності та механізм хімічної реакції, що відбувається у ЛЗ протягом певного періоду часу. Дослідження проведені відповідно до методик, що наведено у розд. 2. Отримані результати експериментальних даних розроблених супозиторіїв ректальних наведено в табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Значення вивільненої кількості бензокаїну з супозиторіїв ректальних (n=3; P95%)

Серія препарату	Концентрація вивільненої АФІ (%) протягом, хв				
	30	60	120	240	480
070921	0,076	0,258	1,127	2,327	2,144
270921	0,095	0,273	1,150	2,357	2,228
051021	0,094	0,273	1,168	2,603	2,231
$\Sigma_{сер.}$	0,088±0,017	0,268±0,014	1,148±0,033	2,429±0,243	2,201±0,079

Графічна залежність вивільнення бензокаїну від часу у $\lg, \%$ наведено на рис. 3.10.

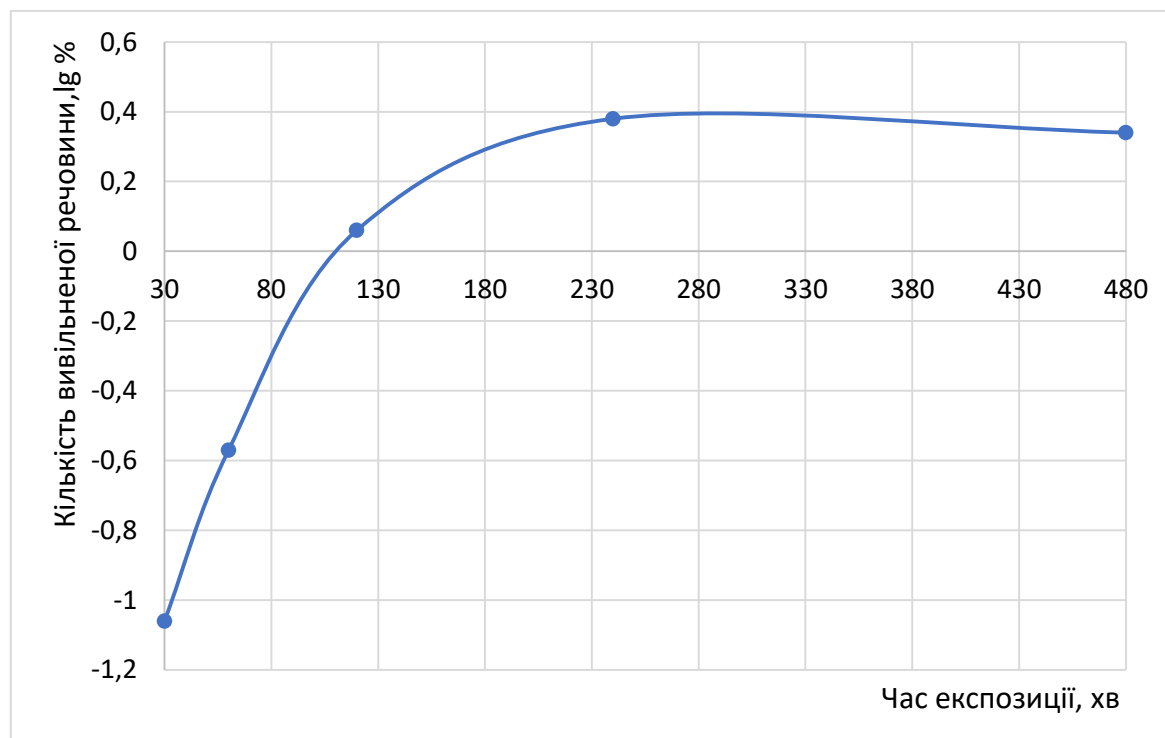


Рисунок 3.10 Графічна залежність вивільненої АФІ від часу

Для встановлення числа елементарних актів хімічної реакції, що відбувається за одиницю часу в одиниці об'єму, використовували показник швидкості реакції, що визначали за формулою (3.1):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_1 - t_2}; \quad 3.1$$

де: K_B – швидкість реакції вивільнення АФІ, с^{-1} ;

$\lg C_{(1)}$; $\lg C_{(2)}$ – концентрація вивільненої речовини за період часу (t_1 , t_2 і t_2 , t_3) у логарифмічному вираженні;

t_1 , t_2 – період часу, с.

Хімічна реакція відбувається тоді, коли молекули/частинки зіткнуться. Від кількості їх зіткнення залежить швидкість хімічної реакції. А остання залежить від концентрації активної речовини. Отже швидкість реакції залежить від концентрації активної речовини.

Швидкість реакції для бензокаїну дорівнює:

$$K_{B1} = 9,04 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B2} = 1,42 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B3} = 4,44 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B4} = 2,77 \cdot 10^{-6} \cdot c^{-1}$$

Константу швидкості реакції (коефіцієнт пропорційності) розраховували за формулою (3.2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}; \quad 3.2$$

де: k – константа швидкості реакції, c^{-1}

t – період часу, с;

C_0 – початкова концентрація АФІ, %;

C – концентрація вивільненої АФІ через час t , %.

$$k_1 = 2,1 \cdot 10^{-3} \cdot c^{-1}$$

$$k_2 = 6,97 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$k_3 = 1,12 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$k_4 = 2,24 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$k_5 = 1,22 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

Константа швидкості реакції залежить від природи речовин, що зіткаються та від температури. Однак дана константа не залежить від концентрації активної речовини.

Наступний показник, що характеризує поведінку активної речовини, це період піврозкладу/напіввивільнення речовини. Період піврозкладу, що залежить від константи швидкості реакції, визначали за формулою (3.3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad 3.3$$

де: $t_{1/2}$ – період піврозкладу, с;

k – константа швидкості, c^{-1} .

$$t_{1/2 \ 1} = 3,3 \text{ с}$$

$$t_{1/2 \ 2} = 99,43 \text{ с}$$

$$t_{1/2 \ 3} = 618,75 \text{ с}$$

$$t_{1/2 \ 4} = 3097,35 \text{ с}$$

$$t_{1/2 \ 5} = 568,03 \text{ с}$$

Графічна залежність напіврозкладу бензокаїну від часу експозиції наведено на рис. 3.11.

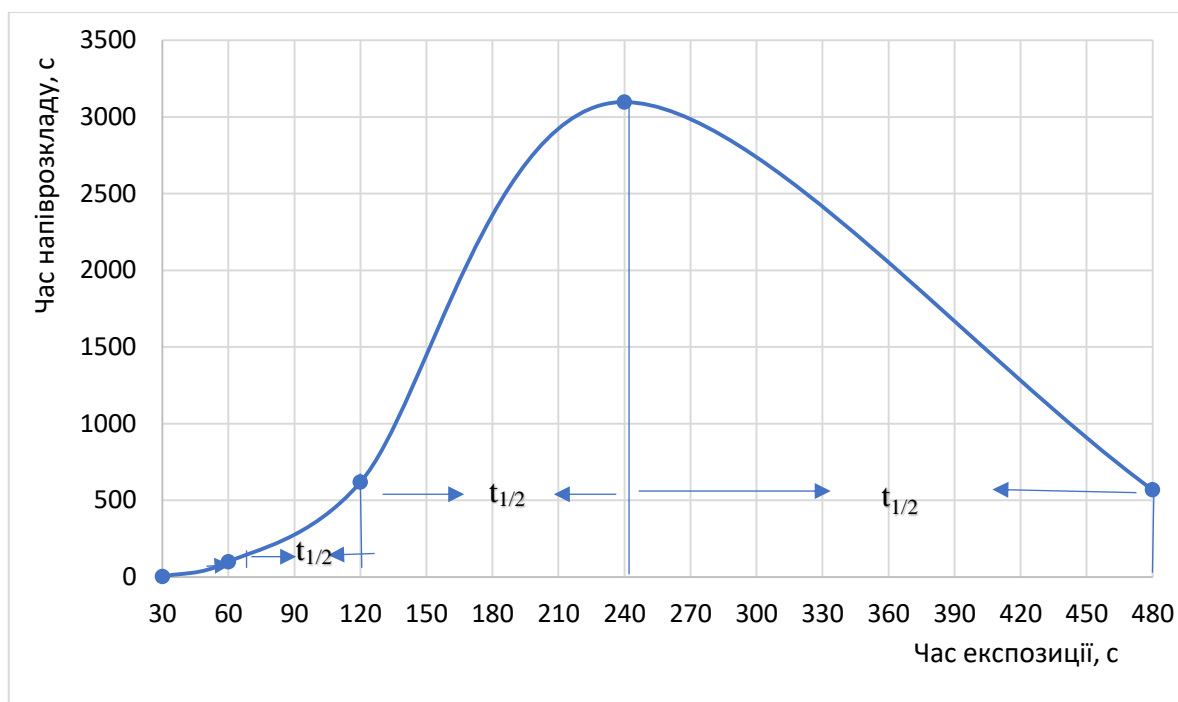


Рисунок 3.11 Графічна залежність напіврозкладу АФІ від часу

Зведені дані фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції бензокаїну наведено в табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Фармако-кінетичні параметри хімічної реакції супозиторіїв ректальних

Кінетичні параметри	Показники кінетичної реакції за час, с				
	1800	3600	7200	14400	28800
К – швидкість реакції, с ⁻¹	$9,04 \cdot 10^{-4}$	$1,42 \cdot 10^{-4}$	$4,44 \cdot 10^{-5}$	$2,77 \cdot 10^{-6}$	
k – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	$2,1 \cdot 10^{-3}$	$6,97 \cdot 10^{-4}$	$1,12 \cdot 10^{-4}$	$2,24 \cdot 10^{-5}$	$1,22 \cdot 10^{-4}$
t _{1/2} – період піврозкладу, с	3,3	99,43	618,75	3097,35	568,03

Отже, за результатами проведеного дослідження можна заключити, що при температурі 310 К константа швидкості реакції (коефіцієнт пропорційності)

для бензокаїну зменшується від $2,1 \cdot 10^{-3} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,22 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. На 28800 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкоості реакції. Період напіввивільнення/напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції, що вказує на пролонгацію дію речовини.

Таким чином, проведеними фармакокінетичними дослідженнями (метод *in vitro*) доведено, що розроблені супозиторії ректальні володіють пролонгованою дією.

Висновки до розділу 3

1. За результатами аналізу інформаційних даних теоретично обґрунтовано вибір шести основ супозиторіїв (гідрофільна, дифільна, ліпофільна) з введенням до складу супозиторіїв масою 3,0 г (метод виливання) бензокаїну 0,1 г, гіалуронової кислоти 0,01 г та CO₂ екстракту ромашки 0,3 г на 1 супозиторії масою 3,0 г

- вивчення фармакотехнологічних показників модельних зразків супозиторіїв (опис, однорідність, час повної деформації (для гідрофобних) та час розчинення (для гідрофільних), температура плавлення). після виготовлення та через 3 міс зберігання при температурних умовах 2-8 °С показав відповідність зразків супозиторіїв №2–6 вимогам ДФУ;

- вивчення ступеня дифузії в агар (індикатор кислота фосфорно-молібденова) біологічно-активних речовин CO₂ екстракту ромашки показав доцільність вибору зразків №2,3 і 6, що підтверджено результатами тесту розпадання та механічної міцності до руйнування.

2. Досліджено осмотичну активність модельних зразків №2,3 і 6 та вивчено вплив ПАР на абсорбцію рідини

- доведена доцільність вибору основи з твердим жиром з додаванням емульгатора №1 у кількості 3 % (зразок №6);

- вивчення впливу АФІ на осмотичну активність основ зразків № 6, 3 і 2 показав, що останні не впливають на абсорбцію рідини.

3. Мікробіологічними дослідженнями (in vitro) вивчено вплив технології виготовлення та способу введення АФІ та допоміжних речовин до складу супозиторної маси на антимікробну активність модельних зразків

- обґрунтовано вибір модельного зразка №6, антимікробна активністю якого вище за активності інших зразків, що вивчається: бактеріостатична чи фунгістатична дія по відношенню до тест-культур E.coli, S.aureus та A.niger;

- доведено доцільність вибору зразка №6 за технологією виготовлення II: до бензокаїна подрібненого додають гіалуронову кислоту натрієву сіль, перемішують і вносять до сплави твердого жиру з емульгатором №1 та CO2 екстрактом ромашки. До маси додають розплавлений ПЕГ 1500;

- вивчено вплив концентрації CO2 екстракта ромашки на антимікробну активність модельного зразка №6 (технологічний спосіб виготовлення II) при постійній концентрації бензокаїна та гіалуронової кислоти натрієвої солі 0,1 г та 0,01 г на 1 супозиторії відповідно. встановлено оптимальну концентрацію CO2 екстракта ромашки – 0,3 г/супозиторії. Діаметр пригнічення росту тест-культур навколо лунок дорівнює 10,2 мм (E.coli), 14,3 мм (S.aureus), 10,8 мм (B.Subtilis), 30,7 мм (C.tenuis) та 35,9 мм (A.niger).

4. Обґрунтована та розроблена технологія виробництва супозиторіїв ректальних під умовною назвою «АГР-супозиторії»

- реологічними дослідженнями обрано критичні параметри технологічного режиму виготовлення супозиторіїв: температура виготовлення супозиторної маси 45-50 °С, охолодження супозиторної маси в реакторі до 35-40 °С, швидкість перемішування 150 об/хв, час перемішування 20 хв, температура охолодження супозиторіїв 10-15 °С, тривалість (час) охолодження 20 хв;

- визначено зворотній коефіцієнт заміщення АФІ – F (0,46), що дозволяє виготовити супозиторії без втрат АФІ та допоміжних речовин;

- розроблено технологічна схема виробництва та проект технологічного регламенту супозиторіїв ректальних, що апробована на ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків).

5. Вивчено фізико-хімічні властивості супозиторіїв ректальних

- встановлені специфікаційні характеристики: опис, однорідність, середня маса (2,85-3,15 г), температура плавлення (не більше 37 °С), час повної деформації (не перевищує 15 хв), однорідність дозованих одиниць (85-115 %), розпадання (через 60 хв випробування всі зразки мають розпадатися), рН (6,0 - 8,0);

- встановлено відповідність мікробіологічної чистоти супозиторіїв ректальних до вимог ДФУ: загальне число аеробних м/о не більше 10^3 , дріжджових і плісневих грибів - не більше 10^2 в 1 г супозиторіїв. Відсутні бактерій родини Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і St. aureus.

6. Встановлена стабільність показників специфікаційних характеристик супозиторіїв ректальних під умовною назвою «БГР-супозиторії» в полівінілхлоридній упаковці протягом 27 міс зберігання при температурі 2- 8 °С та 8-15 °С. відповідність фізико-хімічних показників.

7. Визначення фармако-кінетичних параметрів хімічної реакції ЛЗ (*in vitro*) дозволило встановити константу швидкості реакції (коефіцієнт пропорційності) для бензокаїну, що зменшується у часі від $2,1 \cdot 10^{-3} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,22 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. На 28800 с швидкість реакції повільнюється, децю збільшується показник константи швидкоості реакції. Період напіввивільнення/напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції, що вказує на пролонгацію дію речовини. Доведено, що розроблені супозиторії ректальні володіють пролонгованою дією.

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [79, 80, 81, 183, 184, 186].

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ЛЗ У ФОРМІ ГЕЛЮ З БЕНЗОКАЇНОМ, СО2 ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ТА ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В фармацевтичній технології ліків розробка нових ЛЗ здійснюється не тільки на основі нових біологічно активних речовин (БАР), але й за рахунок комбінацій відомих АФІ, що дозволяє розширити область їх застосування.

Серед проктологічних захворювань поряд з запальними захворюваннями кишківника, геморою тощо вагоме місце займає анальна трещина, що є результатом не тільки запальних захворювань кишківника, але й неправильної гігієни. Дане захворювання серед всіх проктологічних захворювань, по частоті виникнення, займає третє місце [180].

Актуальність даної проблеми пов'язана з зростанням поширеності вищевказаної патології, що завдає пацієнту не тільки неприємності, але й впливає на його психоемоціональний стан.

Виходячи з актуальності даної проблеми нами за мету була поставлена задача розробки ЛЗ місцевої дії у формі гелю, що має анестезуючу, ранозагоювальну, антимікробну та протизапальну дію. Вибір ЛФ – гель, обумовлено його перевагами перед маззю та кремом – біодоступність, комплаєнс.

Терапевтична ефективність ЛЗ залежить від біодоступності [117, 186], а остання, в свою чергу, залежить від певних фармацевтичних факторів, зокрема способу введення АФІ до основи, технології виготовлення, лікарської форми тощо [186, 187, 188]. Фармацевтичні фактори забезпечують стабільність та ефективність ЛЗ. З врахуванням біофармацевтичної концепції розробка складу та технології гелю включає наступні етапи: обґрунтування концентрації АФІ у складі гелю, вибір допоміжних речовин, що сприяють біодоступності АФІ,

вибір оптимальної технології виготовлення гелю, що впливає на терапевтичну ефективність препарату.

4.1 Обґрунтування вибору допоміжних речовин

В технології виготовлення ЛЗ у формі гелю найчастіше використовують рідкозшиті акрилові полімери (РАП) – карбомери (Carbopol™). Гелі на основі карбомерів мають переваги перед іншими гелями, що виготовлено на основі полісахаридів та белків. Гелі на основі карбомерів дуже добре розподіляються по поверхні шкіри, утворюють мікроплівки, що пролонгують дію АФІ. Їх можна наносити як на цілостну, так і на ушкоджену шкіру, а також на слизову оболонку. Вони не володіють місцево подразнювальною дією, не викликають алергічні реакції. Карбомери надають АФІ високу біодоступність [186].

Враховуючи біофармацевтичні переваги карбомерів перед іншими допоміжними речовинами (гелеутворювачами), нами вивчено порівняльна характеристика різних марок карбомерів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика різних марок Carbopol™ [189]

№ з/п	Carbopol™	Характеристика
1	2	3
1.	Carbopol 940	коротка реологія, висока в'язкість, низький опір іонів та опір зсуву, підходить для гелів та кремів
2.	Carbopol 941	довга реологія, низька в'язкість, прозорість високої чіткості, стійкість до іонів та зсуву, підходить для гелів та емульсій
3.	Carbopol 934	зшита поліакрилова смола, місцева система доставки, стабільна при високій в'язкості, використовується в концентрованих гелях, емульсіях, суспензіях
4.	Carbopol 980	зшита поліакрилова смола, місцева система доставки, кристально чистий гель, вода або спиртовий розчинник (в'язкість 0,5 % р-ну при рН7,5=40000-60000 Па с)

Продовження табл. 4.1

1	2	3
5.	Carbopol ETD 2020	зшитий сополімер акрилату/С10-30 алкілакрилата, довга реологія, низька в'язкість, висока чіткість, висока іонна стійкість та опір зсуву, підходить для прозорого гелю (в'язкість 1 % дисперсія при рН7,5=47000-77000 Па с)
6.	Carbopol Ultrez 21	акрилат / С10-30 алкілакрилатний зшитий сополімер, коротка реологія, використовується в гелях, продуктах з високим вмістом електроліту, кремах, лосьйонах
7.	Carbopol Ultrez 20	акрилатний / С10-30 алкілакрилатний зшитий сополімер, довга реологія, шампунь, гель для душу, крем / лосьйон, гель для догляду за шкірою та волоссям з електролітом

Виходячи з наведених в табл. 4.1 характеристик різних марок карбополу, нами обрано Carbopol 980, що утворює кристально чистий гель та є місцевою системою доставки АФІ.

Для створення МЛФ нами використані наступні допоміжні речовини, що найчастіше застосовуються для технології отримання гелю: карбопол 980, ПЕГ400, триетаноламин (ТЕА).

Теоретичний аналіз наукової літератури [189] щодо властивостей різних марок карбополу показав доцільність використання Карбополу 980 (Lubrizonl, Бельгія) (табл. 4.1).

Як дисперсійне середовище нами обрано вода, ПЕГ400, спирт етиловий 95 %. Вибір даних гідрофільних неводних розчинників (ГНР) обумовлено їх здатністю розчиняти бензокаїн (спирт етиловий, ПЕГ 400). З метою надання гелю консервуючих властивостей без застосування консервантів (додаткове навантаження на організм, можливі поодинокі алергічні реакції) плануємо ввести до складу основи ГНР у кількості 50-60 %.

Додавання води очищеної до карбополу призводить до утворення суспензії. Підвищення рН середовища даної суспензії сприяє структуроутворенню системи. Даними властивостями володіють органічні аміни, зокрема триетаноламин (ТЕА). Застосування ТЕА як нейтралізатор та

структуруювач надає гелю постійні реологічні характеристики у широкому інтервалі рН.

З метою вибору концентрації карбополу, нами модельовано зразки гелю зі вмістом карбополу від 0,5 % до 1,0 %. При цьому ТЕА додавали до суспензії карбополу 980 в концентраціях, що відповідає кількості карбополу. В модельних зразках змінювали концентрацію натрієвої солі гіалуронової кислоти від 0,05 до 0,2 %. Кількість ПЕГ 400 складала 50 % при загальній кількості ГНР – 50-60 % (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Склад модельних зразків

Допоміжні речовини	Склад/кількість, г											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Карбопол 980	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	0,75	0,75	0,75	1,0	1,0	1,0	1,0
ТЕА	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	0,75	0,75	0,75	1,0	1,0	1,0	1,0
Гіалуронова кислота натрієва сіль	0,05	0,1	0,2	0,2	0,05	0,1	0,2	0,2	0,05	0,1	0,2	0,2
ПЕГ 400	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Спирт 95 %	–	–	–	10,0	–	–	–	10,0	–	–	–	10,0
Води очищеної до	100,0											

Проведено дослідження щодо вивчення реологічних властивостей модельних зразків з метою вибору оптимального складу основи гелю. Реологічні дослідження модельних зразків наведено на рис. 4.1.

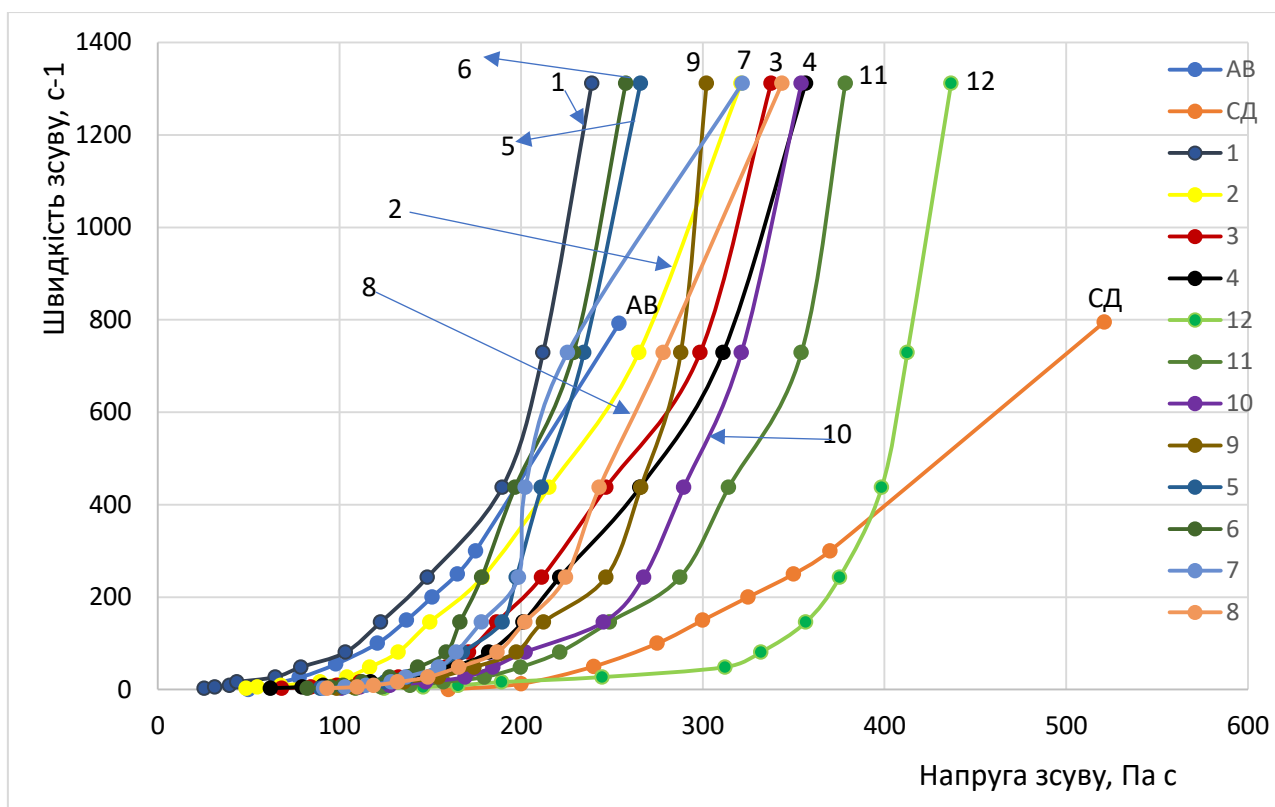


Рисунок 4.1 Реограми модельних зразків 1 – 9 (номери відповідають номерам в табл. 4.2): АВ та СД – реологічний оптимум

Згідно отриманих даних модельні зразки №№ 1, 5, 6, 7, 9 та 12 не входять в межи реологічного оптимуму, тому їх було виключено з експерименту. Порівняльний аналіз реопараметрів модельних зразків №№ 3 і 4, 7 і 8, 11 і 12 показав, що вміст спирту етилового підвищує в'язкість системи. Наприклад, при швидкості зсуву 27 c^{-1} напруга зсуву для зразків №№ 3 і 4, 7 і 8, 11 і 12 збільшується в 1,04; 1,08 та 1,36 рази відповідно. Враховуючи незначне збільшення в'язкості зразків та технологічність і безпечність процесу їх виготовлення, нами також виключено з подальшого експерименту модельні зразки №№ 4 та 8.

Активні фармацевтичні інгредієнти є важливим фармацевтичним фактором, що забезпечують терапевтичну ефективність ЛЗ. З метою встановлення оптимального складу основи, нами вивчено процес вивільнення АФІ з основи методом діалізу крізь напівпроникнену мембрану. Для цього до складу основ гелю №№ 2, 3, 10, 11 бензокаїн був введений у форми розчину з

ПЕГ 400. Кількість бензокаїну складало 0,1 %. Така концентрація обґрунтовано дослідженнями, що викладено в розд. 3.

Графічна залежність вивільнення бензокаїну від часу експозиції наведено на рис. 4.2.

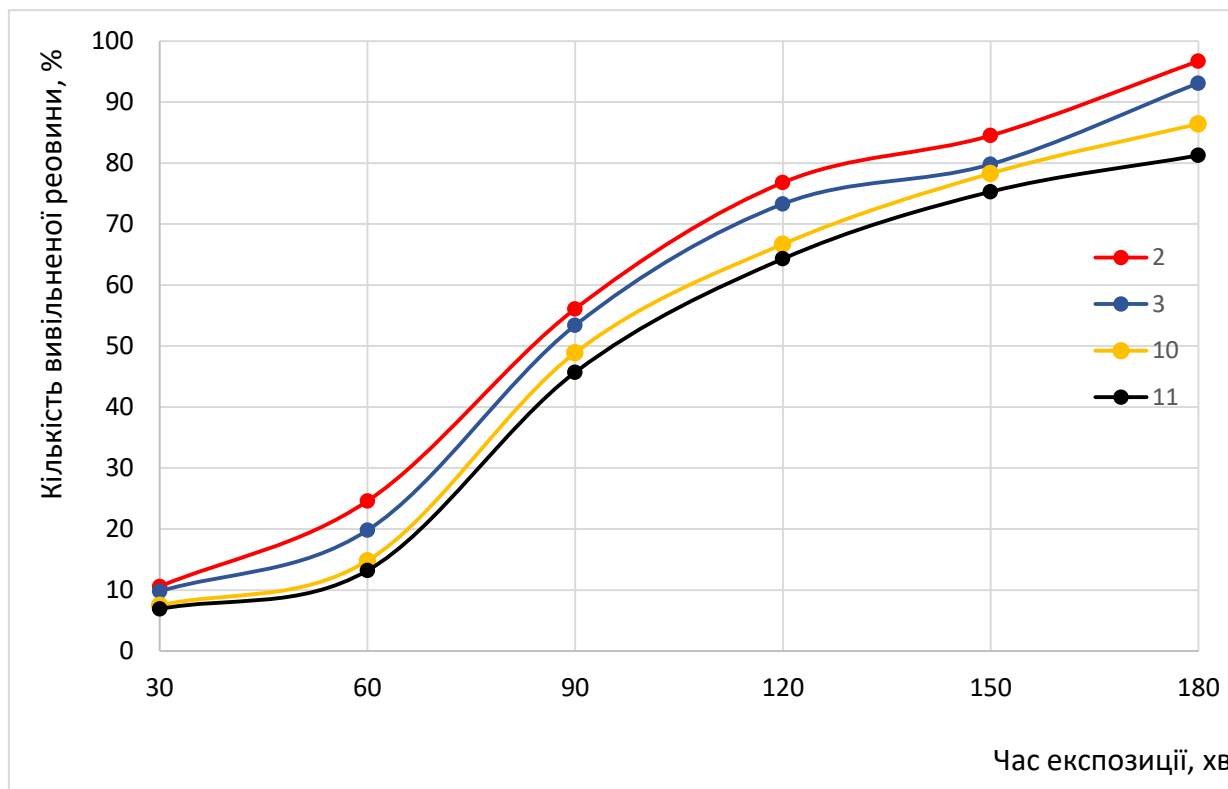


Рисунок 4.2 Графічна залежність кількості вивільненої АФІ від часу експозиції (номери модельних зразків відповідають номерам в табл 4.1)

Як видно з даних рис. 4.2, всі модельні зразки протягом всього терміну експерименту вивільняють АФІ. Вивільнення відбувається плавно, по такій послідовності: $2 < 3 < 10 < 11$. Такий порядок вивільнення пояснюється в'язкістю системи, зокрема концентрацією карбомера та натрієвою сіллю гіалуронової кислоти, що забезпечують в'язкість системи. Крім того, якщо на 180 хв експерименту з основ №2 і №3 вивільняється по 96 % АФІ, то за цей проміжок часу з основ №10 і №11 вивільняється 86 % і 81 % бензокаїну відповідно. Отже, полімери у складі модельних зразків пролонгують дію АФІ.

Враховуючи область застосування препарату, нами за доцільною є вибір модельного зразка 11, який буде виявляти більш виражену пролонгуючу дію.

На наступному етапі дослідження нами обґрунтовано співвідношення карбополу 980 та ТЕА у складу гелю через осмотичну активність основи.

4.2 Обґрунтування співвідношення карбополу та ТЕА у складі гелю

У розд. 4.1 нами експериментально доведено доцільність вибору складу модельного зразка 11 при співвідношенні карбополу та ТЕА по 1 %. З метою обґрунтованого встановлення співвідношення даних допоміжних речовин, нами проведено дослідження щодо встановлення осмотичної активності модельних зразків при різних співвідношеннях карбополу 980 та ТЕА.

Нами у розд. 4.1 вивчено концентрації карбополу та ТЕА у кількості по 0,5 % (зразки 1-4), по 0,75 % (зразки 5-8) та по 1 % (зразки 9-12) та обрано зразок 11 з концентрацією ТЕА та карбополу по 1 %. Тому доцільно вивчення показника осмотичної активності модельних зразків в межах концентрацій карбополу та ТЕА від 0,8 % до 1 %. Склад модельних зразків наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Склад модельних зразків

Допоміжні речовини	Склад/кількість, г				
	11(1)	11(2)	11(3)	11(4)	11(5)
Карбопол 980	0,80	0,85	0,90	0,95	1,0
ТЕА	0,80	0,85	0,90	0,95	1,0
Гілуронова кислота натрієва сіль	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
ПЕГ 400	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Води очищеної до	100,0				

Вивчення осмотичної активності модельних зразків проводили згідно методики, що викладено в розд. 2. Результати дослідження наведено на рис. 4.3.

Доведено, що абсорбція рідини залежить від концентрації комплексу карбопол-ТЕА. Як показано на рис. 4.3 із збільшенням концентрації карбопол-ТЕА відбувається збільшення абсорбції рідини модельними зразками.

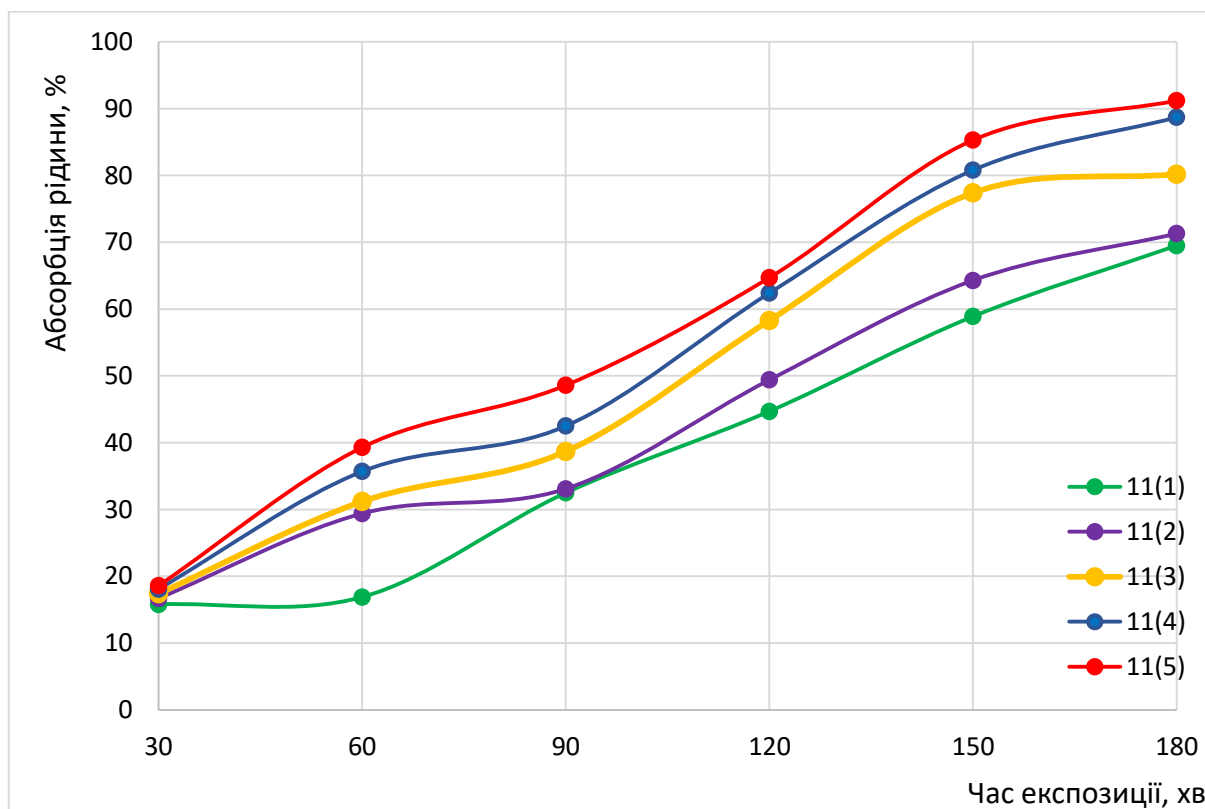


Рисунок 4.3 Графічна залежність абсорбції рідини модельними зразками від часу експозиції (номери зразків відповідають номерам в табл. 4.3)

Абсорбція рідини починається на 30 хв експозиції та продовжується протягом 180 хв. Якщо абсорбція рідини модельного зразка 11(1) продовжується і на 180 хв, то у модельного зразка 11(3) з 150 хв до 180 хв спостерігається уповільнення процесу поглинання рідини. Уповільнення процесу відбувається і для зразків 11(5) та 11(2). Однак якщо абсорбція рідини для модельного зразка 11(3) збільшується в 1,04 рази, то для модельних зразків 11(5) та 11(2) даний показник збільшується в 1,07 та 1,11 рази відповідно. Поглинання рідини модельними зразками можна розташувати по такій

послідовності: 11(1)<11(2)<11(3)<11(4)<11(5). Враховуючи призначення лікарського засобу – лікування проктологічних захворювань/анальних тріщин, нами прийнято рішення для подальших досліджень обрати модельний зразок 11(3).

Необхідно зазначити, що на абсорбцію рідини впливає також і ПЕГ400 як ГНР. Однак враховуючий поставлену перед нами задачу отримання гідрогелю з вмістом ПЕГ 50 %, нами у подальшому буде врегульовано осмотичну активність модельного зразка через корекцію концентрації карбополу та ТЕА. Крім того, такий високий відсоток ПЕГ 400 буде сприяти розчиненню бензокаїну та отримання однорідного розчину.

З метою вивчення впливу ТЕА на абсорбцію рідини нами, при концентрації карбополу 0,9 %, введено до складу основи ТЕА у кількості від 0,1 % (зразок 11(3.1)) до 1 % (зразок 11(3.10)). Склад модельних зразків наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Склад модельних зразків

Допоміжні речовини	Склад/кількість, г									
	11(3.1)	11(3.2)	11(3.3)	11(3.4)	11(3.5)	11(3.6)	11(3.7)	11(3.8)	11(3.9)	11(3.10)
Карбопол 980	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
ТЕА	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Гілуронова кислота натрієва сіль	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
ПЕГ 400	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Вода очищена	до 100,0									

При цьому нами вивчено як рН (рис. 4.4) 10 % розчину гелю, так і абсорбцію рідини (рис. 4.5) протягом експозиції.

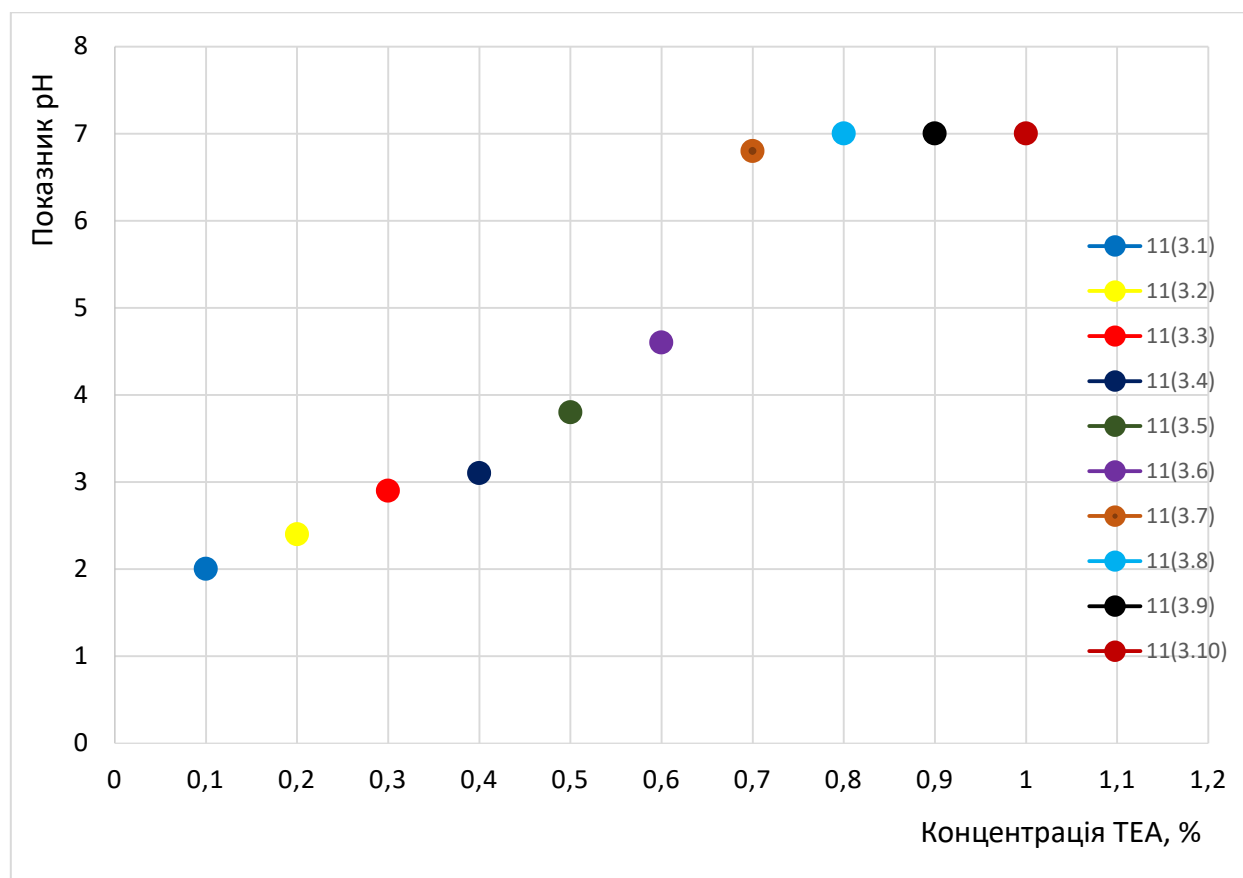


Рисунок 4.4 Графічна залежність рН 10 % розчину гелю від концентрації ТЕА

На рис. 4.4 показано, що існує залежність показника рН 10 % розчину гелю від концентрації ТЕА. При збільшенні концентрації ТЕА від 0,1 % (зразок 11(3.1)) до 0,6 % (зразок 11(3.6)) відбувається збільшення показника рН від 0,1 до 4,6. В межах концентрацій 0,6 %-0,7 % (зразок 11(3.7)) спостерігається різкий стрибок показника рН з 4,6 до 6,8. Подальше збільшення концентрації ТЕА від 0,7 % до 0,8 % (зразок 11(3.8)) змінює показник рН на 0,2 одиниці (рН 7,0), який залишається постійним в межах концентрації ТЕА від 0,8 % (зразок 11(3.8)) до 1% (зразок 11(3.10)).

Порівняльний аналіз абсорбції рідини модельних зразків 11(3.9) та 11(3.7) показав, що зменшення концентрації ТЕА у складі гелю від 0,9 % до 0,7 %

призводить до зміни абсорбції рідини на 4,31 % на 90 хв експерименту та 0,75 % – на 180 хв експозиції (рис. 4.5).

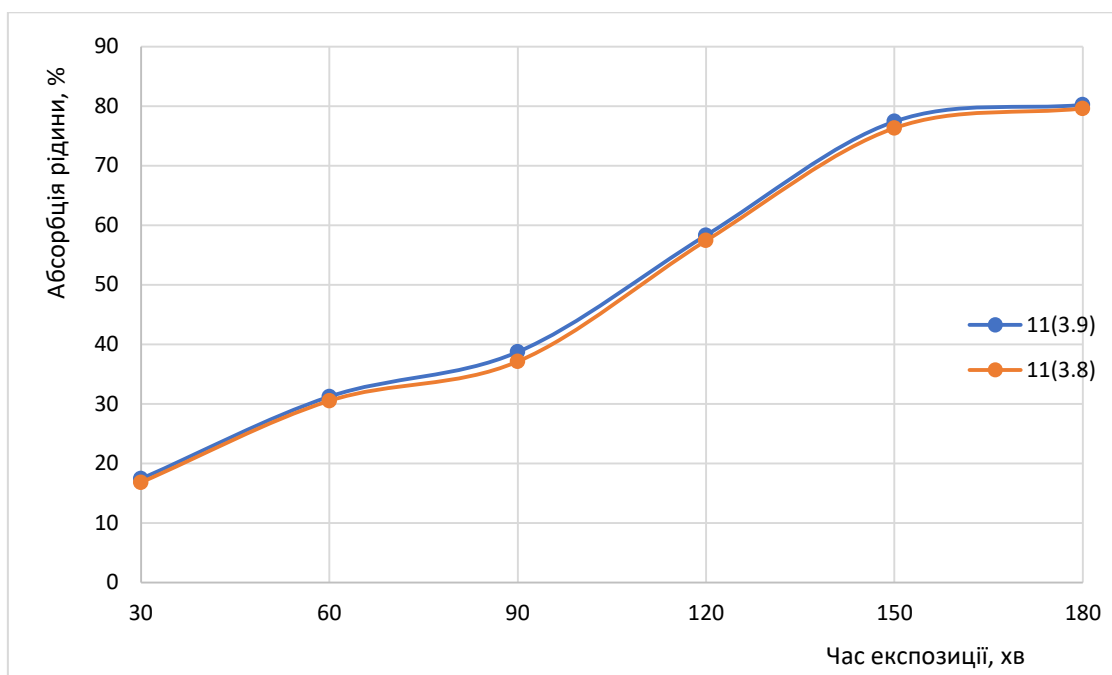


Рисунок 4.5 Графічна залежність абсорбції рідини модельними зразками від часу експозиції (номери зразків відповідають номерам в табл. 4.4)

Отримані результати експерименту вказують на те, що суттєвих різнобіжностей між показниками абсорбції рідини зразками 11(3.9) та 11(3.8) не спостерігається. Отже, для подальших наших досліджень нами буде обгрунтовано обраний зразок гелю 11(3.8).

4.3 Обгрунтування способу введення АФІ до складу основи гелю

Спосіб введення АФІ до основи повинно базуватися на фармацевтичних факторах. У даному випадку нами будуть розглянути питання щодо фізико-хімічних властивостей АФІ, з одного боку, а з іншого – кінетики вивільнення АФІ з основи.

Враховуючи те, що до складу гелю входять високомолекулярні сполуки (ВМС) – карбопол та гілуронова кислота натрієва сіль, які здатні пролонгувати

дію АФІ, можна припустити, що препарат буде мати пролонговану дію. А остання вказує не те, що вивільнення АФІ з основи буде повільним.

Виходячи з фізико-хімічних властивостей АФІ – розчинність, нами модельовано різні технологічні способи введення АФІ до основи та змішування фаз:

1. Бензокаїн розчиняємо в ПЕГ 400 при температурі 30-35 °С. Після повного розчинення бензокаїну до розчину додаємо СО₂ екстракт ромашки та суміш вводимо до розчину гілуринової кислоти натрієвої солі. Після отримання однорідної маси, вводимо до маси гелю карбополу з ТЕА (I спосіб);

2. Отримаємо суспензію бензокаїну з гелю гілуринової кислоти натрієвої солі з водою, потім додаємо гель карбополу з ТЕА, перемішуємо. До ПЕГ 400 вводимо СО₂ екстракт ромашки. Дану суміш вводимо до гелеподібної маси. Перемішуємо до однорідності (II спосіб);

3. Отримаємо суспензію бензокаїну з гелю карбополу з ТЕА, потім додаємо гель гілуринової кислоти натрієвої солі з водою, перемішуємо. До ПЕГ 400 вводимо СО₂ екстракт ромашки. Дану суміш вводимо до гелеподібної маси. Перемішуємо до однорідності (III спосіб);

4. Отримаємо суспензію бензокаїну з гелю гілуринової кислоти натрієвої солі з водою. До ПЕГ 400 вводимо СО₂ екстракт ромашки, потім додаємо гель карбополу з ТЕА, перемішуємо. Отримані маси об'єднуємо, перемішуємо до однорідності (IV спосіб).

Враховуючи область застосування – *per rectum* – нами не розглянуто додавання до складу основи етанолу як розчинника для бензокаїну з метою попередження можливої подразнювальної дії.

Нами в першу чергу вивчено ступінь дифузії АФІ (СО₂ екстракту ромашки) в агар, використовуючи індикатор кислоти фосфорно-молібденову, яка при взаємодії з БАР СО₂ екстракту ромашки утворює зелене забарвлення. Для цього у чашки Петрі заливали перший шар агару. Після застигання агару на шар поміщали 4 циліндри діаметром 8 мм і наносили другий шар агару з вмістом індикатора кислоти фосфорно-молібденової. Після застигання другого

шару агару винимали циліндри, утворюючи лунки для внесення модельних зразків. Готові чашки термостатували при температурі 37 °С упродовж 6 год, при цьому щогодинно вимірювали діаметр забарвлених зон навколо лунок.

Результати дослідження дифузії зразків гелю наведено в табл. 4.4.

Табля 4.4

Результати дослідження дифузії зразків гелю (n=5, P 95%)

Час експозиції, год	технологічний спосіб/діаметр зон, мм			
	I	II	III	IV
1	5,10±0,12	4,98±0,24	5,00±0,08	5,12±0,10
2	7,22±0,10	6,88±0,10	7,08±0,16	7,14±0,15
3	11,30±0,09	11,66±0,14	10,94±0,11	11,08±0,16
4	17,52±0,14	18,24±0,14	17,74±0,14	17,64±0,19
5	19,10±0,12	20,34±0,14	20,06±0,11	20,16±0,14
6	22,48±0,06	22,16±0,14	21,90±0,09	21,94±0,19

Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних показує, що дифузія БАР із зразків відбувається практично на однаковому рівні. Враховуючи технологічність отримання гелю при I способу введення АФІ до основи, нами обрано спосіб I.

У подальшому нами вивчено кінетику вивільнення бензокаїну з модельних зразків при різних способах введення його до основи. Дослідження проводили згідно методики, що викладено в розд. 2. Діаграми кінетики вивільнення бензокаїну з модельних зразків наведено на рис. 4.6.

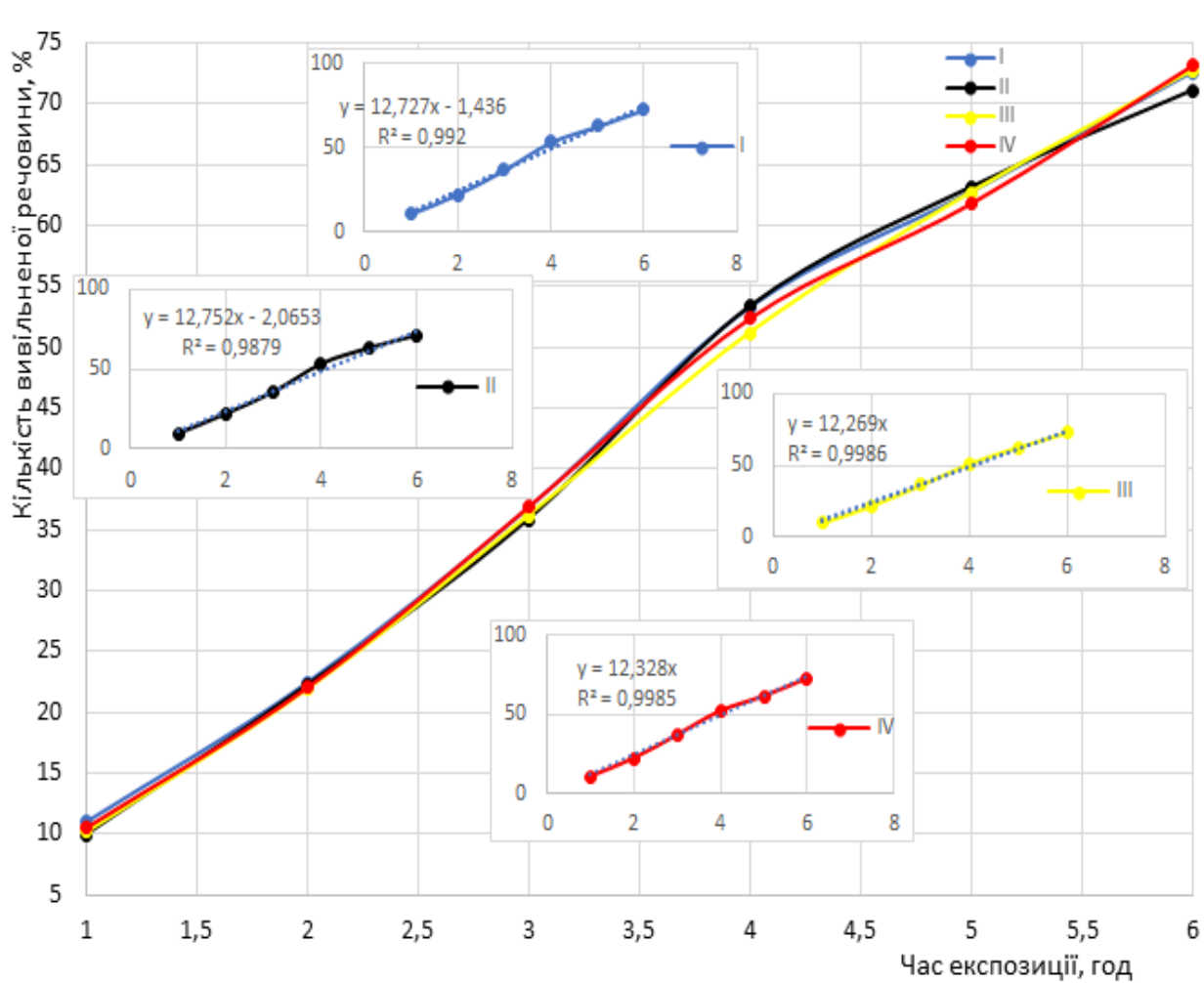


Рисунок 4.6 Діаграма кінетики вивільнення бензокаїна з модельних зразків при різних способах введення до основи (номери кривих відповідають номерам в табл. 4.4)

Як видно з даних рис. 4.6 кінетика вивільнення бензокаїну з модельних зразків практично не відрізняються між собою. Так, через 1 год експозиції вивільняється 10,95 % (спосіб I); 9,89 % (спосіб II); 10,13 % (спосіб III) та 10,46 % (спосіб IV) речовини, а на 6 год експерименту – 72,56 % (спосіб I); 71,08 % (спосіб II); 72,68 % (спосіб III) та 73,11 % (спосіб IV) бензокаїну. Не виявлено суттєвих різнобіжностей між отриманими даними. Отже, даний експеримент є підтвердженням попередніх експериментальних даних щодо доцільності вибору технологічного способу отримання гелю (спосіб I), який, з точки зору технології є технологічним та менш енерговтратним (за рахунок технологічних стадій).

Таким чином, на основі проведених експериментальних досліджень нами обрано склад гелю при наступному технологічному способу введення АФІ до основи та послідовності стадій: бензокаїн розчиняємо в ПЕГ 400 при температурі 30-35 °С. Після повного розчинення бензокаїну до розчину додаємо CO₂ екстракт ромашки та суміш вводимо до розчину гілуринової кислоти натрієвої солі. Після отримання однорідної маси, вводимо до маси гель карбополу з ТЕА.

Допоміжні речовини	Кількість, г
Бензокаїн	0,1
CO ₂ екстракт ромашки	0,3
Карбопол 980	0,90
ТЕА	0,80 (до рН=7,0)
Гілуринова кислота натрієва сіль	0,2
ПЕГ 400	50,0
Води очищеної до	100,0

4.4 Розробка технології виготовлення гелю

Розробка технології гелю заснована на вирішенні проблеми розчинення бензокаїну та необхідності забезпечення рівномірного набухання полімерів – карбополу та гілуринової кислоти натрієвої солі у воді. Спостереження за фізико-хімічними поведінками АФІ та допоміжних речовин призвели до розробки послідовності технологічних стадій.

Запропонована технологія отримання гелю наведена в технологічній схемі, що наведено на рис. 4.7 та відображає технологічні стадії та критичні точки ведення технологічного процесу.

Стадія 1. Підготовка сировини. Після проходження вхідного контролю якості АФІ та допоміжних речовини їх доставляють на майданчик для послідовного відважування (на електронних вагах) в збірники та передають в щільно закритих ємкостях на стадії 2-5.

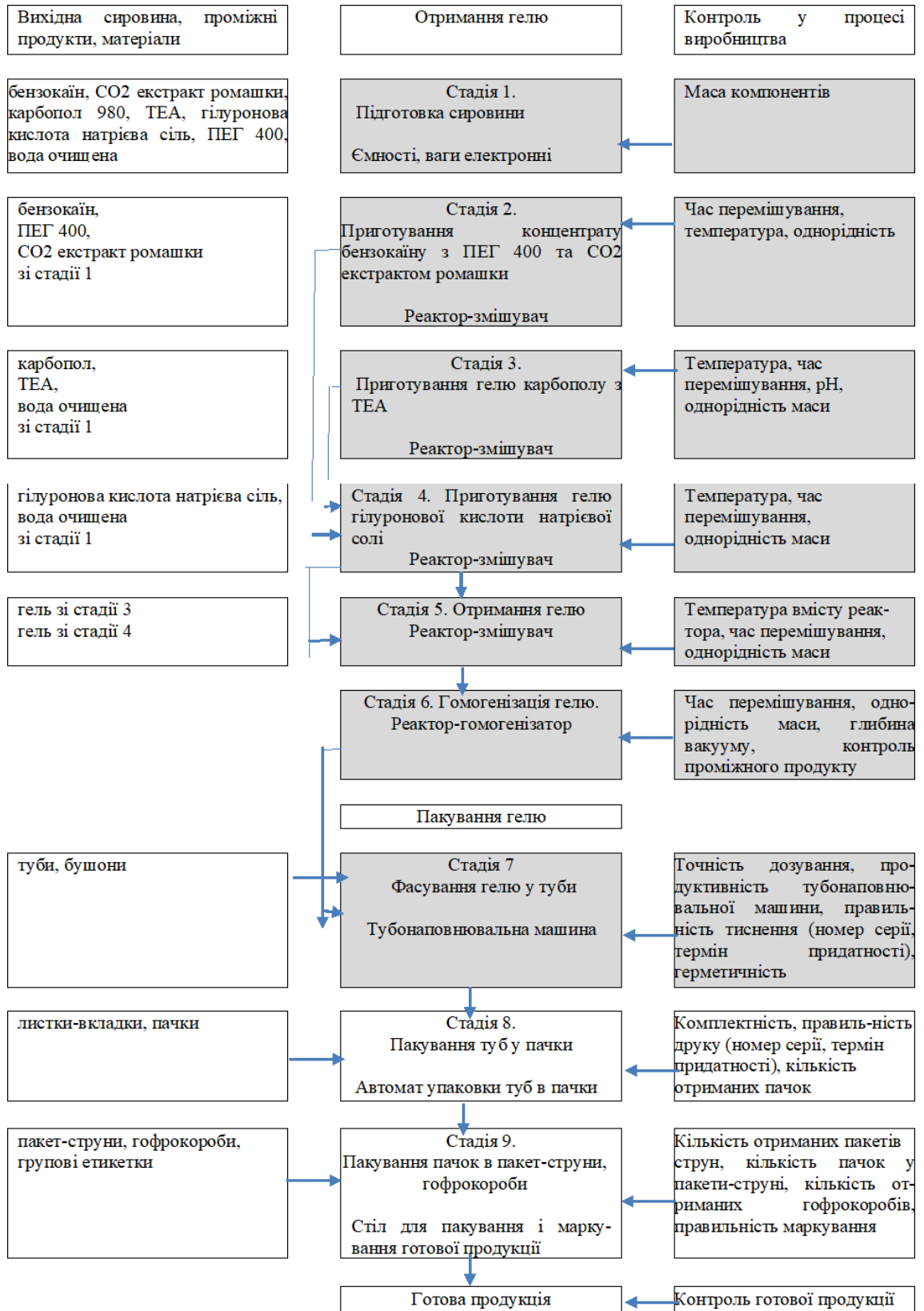


Рисунок 4.7 Блок-схема виробництва гелю

Стадія 2. Приготування концентрату бензокаїну з ПЕГ 400 та CO₂ екстрактом ромашки. У реактор-змішувач з паровою рубашкою завантажують відважену кількість бензокаїна та ПЕГ 400. Включають обігрів і розчиняють бензокаїн при постійному перемішуванні при температурі 30-35 °С протягом 20 хв. Масу охолоджують до 25±2 °С та додають CO₂ екстракт ромашки при постійному перемішуванні протягом 15±2 хв. Масу охолоджують до 20±2 °С. Концентрат однорідний з зеленуватим відтінком. Концентрат передають на стадію 4.

Стадія 3. Приготування гелю карбополу з ТЕА. У реактор-змішувач з паровою рубашкою завантажують відважену кількість (1/2 від кількості) води очищеної, потім на поверхню води додають відважену кількість карбополу та залишають для набухання протягом 5 год. Після чого за допомогою турбинної мішалки (8000 об/хв) перемішують протягом 20 хв до утворення рівномірної дисперсії. Потім до дисперсії додають відважену кількість ТЕА до показника рН 7,0±0,5. Відбувається утворення гелю. Гель однорідний, прозорий. Отриманий гель передають на стадію 4.

Стадія 4. Приготування гелю гілуринової кислоти натрієвої солі. У реактор-змішувач з паровою рубашкою завантажують відважену кількість (1/2 від кількості) води та доводять температуру у реакторі до 20-25 °С.

В реактор до води завантажують відважену кількість гілуринову кислоту натрієву сіль та залишають на 15±2 хв для набухання полімеру. Після чого перемішують за допомогою мішалки (45±3 об/хв) протягом 20±2 хв при температурі 20-25 °С. Отриманий гель прозорий, однорідний. До отриманого гелю додають концентрат із стадії 2. Перемішують (20±2 хв). Отриманий гель однорідний, прозорий злегка зеленуватим відтінком.

Стадія 5. Отримання гелю. У реактор-змішувач до стадії 4 із стадії 3 при постійному перемішуванні додають гель карбополу. Перемішують протягом 15±2 хв до однорідності.

Стадія 6. Гомогенізація гелю проводять в реакторі з рамною мішалкою (протягом 30 хв) під вакуумом для уникнення аерації. Аналіз проміжного

продукту проводять із різних зон реактора, відбираючи контрольні проби. Готовий гель – однорідна, прозора маса з зеленуватим відтінком із характерним запахом рослинної сировини (відповідність до вимог МКЯ). За результатами позитивного контролю гель передають на стадію 7 - фасування.

Стадія 7. Фасування. Гель із стадії 6 за допомогою тубонаповнювальної машини розфасовують в туби алюмінієві з бушонами, контролюючи точність дозування, продуктивність автомата і маркування туб.

Стадія 8. Упаковка туб в пачки. Туби з інструкцією упаковують в пачки. проводять контроль комплектності упаковки.

Стадія 9. Упаковка пачок. Проводять упаковку пачок в пакети-струни (по 6 шт. в кожен пакет) та вкладають в гофрокороби. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Технологія виготовлення лікарського засобу апробована в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру західного регіону (Додаток Б₁); в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру південного регіону (Додаток Б₂); Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (Додаток Б₃).

4.5 Вивчення реологічних, фізико-хімічних властивостей та антимікробної активності ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»

Вивчення фізико-хімічних властивостей (за методиками розд. 2) ЛЗ [187] спрямовано на підвищення терапевтичної активності та споживчих властивостей препарату.

Осмотична активність розробленого гелю вивчено як після виготовлення, так і через 27 міс зберігання при кімнатній температурі (рис. 4.8).

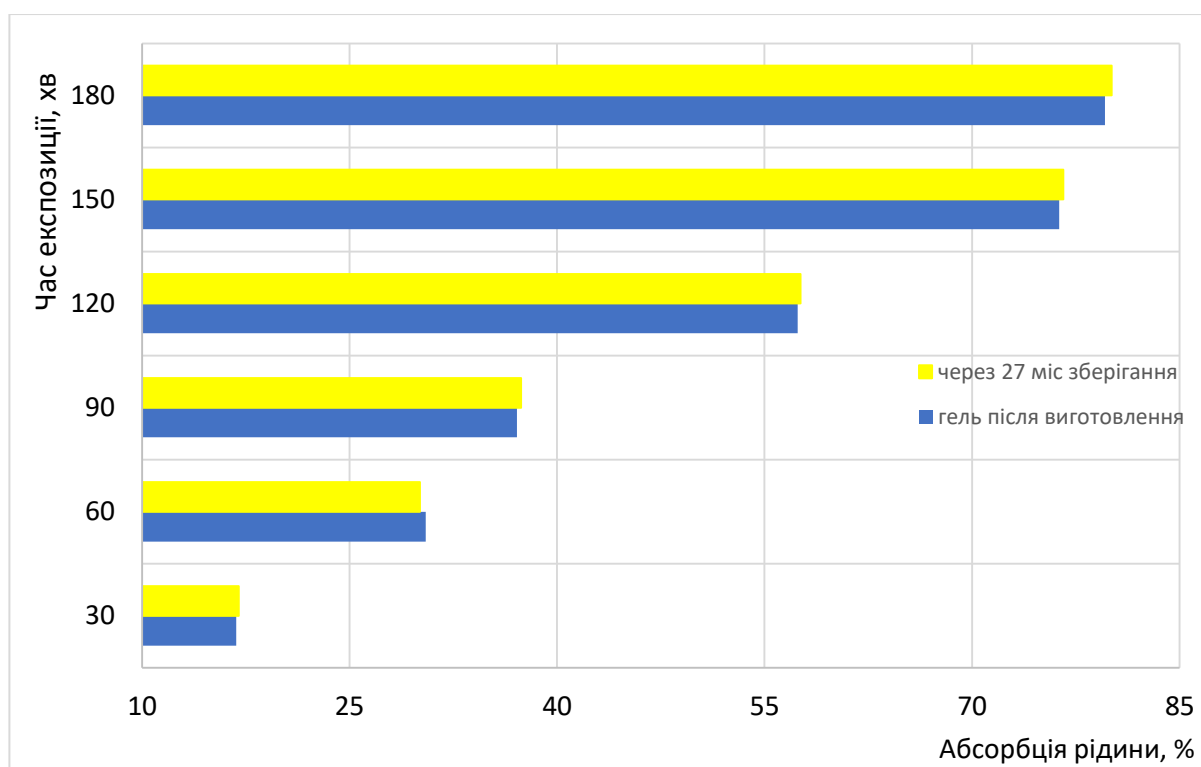


Рисунок 4.8 Графічна залежність осмотичної активності гелю протягом зберігання від часу

Аналіз даних, наведених на рис. 4.8, свідчать про осмотичну активність модельних зразків протягом експозиції – 180 хв. Поглинання рідини відбувається рівномірно протягом всього часу спостереження. Якщо осмотична активність гелю на 30 хв експерименту складає $16,8 \pm 1,1$ % (після виготовлення) та $17,0 \pm 1,3$ % (через 27 міс зберігання), то через 1 год дані показники збільшились в 1,82 та 1,77 рази відповідно. Перший скачок абсорбції рідини відбувається на 60 хв (з 30 до 60 хв) експерименту, а другий – з 120 хв до 150 хв – по 1,33 рази відповідно. Подальша абсорбція рідини (з 150 хв до 180 хв) відбувається плавно. Через 180 хв експерименту осмотична активність зразків гелю складає 79,6 % та 80,1 % відповідно. Виходячи з отриманих експериментальних даних можна стверджувати, що ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель» протягом терміну зберігання – 27 міс. зберігає свої фізико-хімічні властивості.

Вивчення кислотно-лужного балансу. Результати дослідження рН розчинів зразків гелю наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники рН гелю під умовною назвою «БРГ-гель» [187]**(n=5; P95 %; t=2,78)**

Серія	Значення показника рН		Дата аналізу
	Після виготовлення	Через 27 міс. зберігання	
170921	6,89±0,05	6,90±0,09	181223
240921	6,79±0,09	6,78±0,09	261223
280921	6,93±0,09	6,90±0,04	291223
300921	7,10±0,09	6,90±0,06	040124
071021	7,13±0,04	7,10±0,09	090124

Вивчення рН розчину гелю показав стабільність показників рН як відразу після виготовлення, так і через 27 міс зберігання при температурі 15-25 °С. За результатами експериментальних даних можна встановити показник рН гелю - 6,5-7,5.

Вивчення однорідності гелю проведено на 5 серіях препарату (табл. 4.6). Доведено однорідність зразків протягом 27 міс зберігання.

Таблиця 4.6

Вивчення однорідності гелю під умовною назвою «БРГ-гель» [187]**(n=5; t=2,78; P95 %)**

Серія	Після виготовлення	Через 27 міс. зберігання	Плацебо	Дата аналізу
170921	Однорідний	Однорідний	Однорідний	181223
240921	Однорідний	Однорідний	Однорідний	261223
280921	Однорідний	Однорідний	Однорідний	291223
300921	Однорідний	Однорідний	Однорідний	040124
071021	Однорідний	Однорідний	Однорідний	090124

Маса вмісту контейнера. Маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г-31,20 г, а середня маса вмісту 10 туб – 29,61 г-30,39 г (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Маса вмісту упаковки гелю під умовною назвою «БРГ-гель»
(n=5; t=2,78; P95 %)**

Кількість випробувань	Маса вмісту кожного контейнера, г				
	Серія				
	170921	240921	280921	300921	071021
1	29,98	30,03	30,07	30,11	30,13
Середня маса десяти контейнерів, г					
10	29,89	29,94	29,97	30,02	30,11

Вивчення фізико-хімічних показників розробленого ЛЗ протягом терміну зберігання наведено в табл. Д1-Д5 Додатку Д1-Д5.

Таким чином, всебічне вивчення фізико-хімічних властивостей [184, 187] розробленого ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель» показав стабільність препарату протягом терміну зберігання – 27 міс.

Вивчення кінетичних показників гелю під умовною назвою «БРГ-гель» проведено методом *in vitro*. При проведенні математичних розрахунків нами використано дані, що наведено на рис. 4.6. На підставі експериментальних даних нами побудовано графічну залежність вивільненої речовини від часу в логарифмічному масштабі (lg %). Показано, що вивільнення бензокаїну із гелю підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку (рис. 4.9).

На основі отриманих даних нами розраховано кінетичні показники хімічної реакції: швидкість реакції вивільнення бензокаїну (формула 3.1), яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення (формула 3.2) та період напіврозкладу/напіввивільнення (формула 3.3).

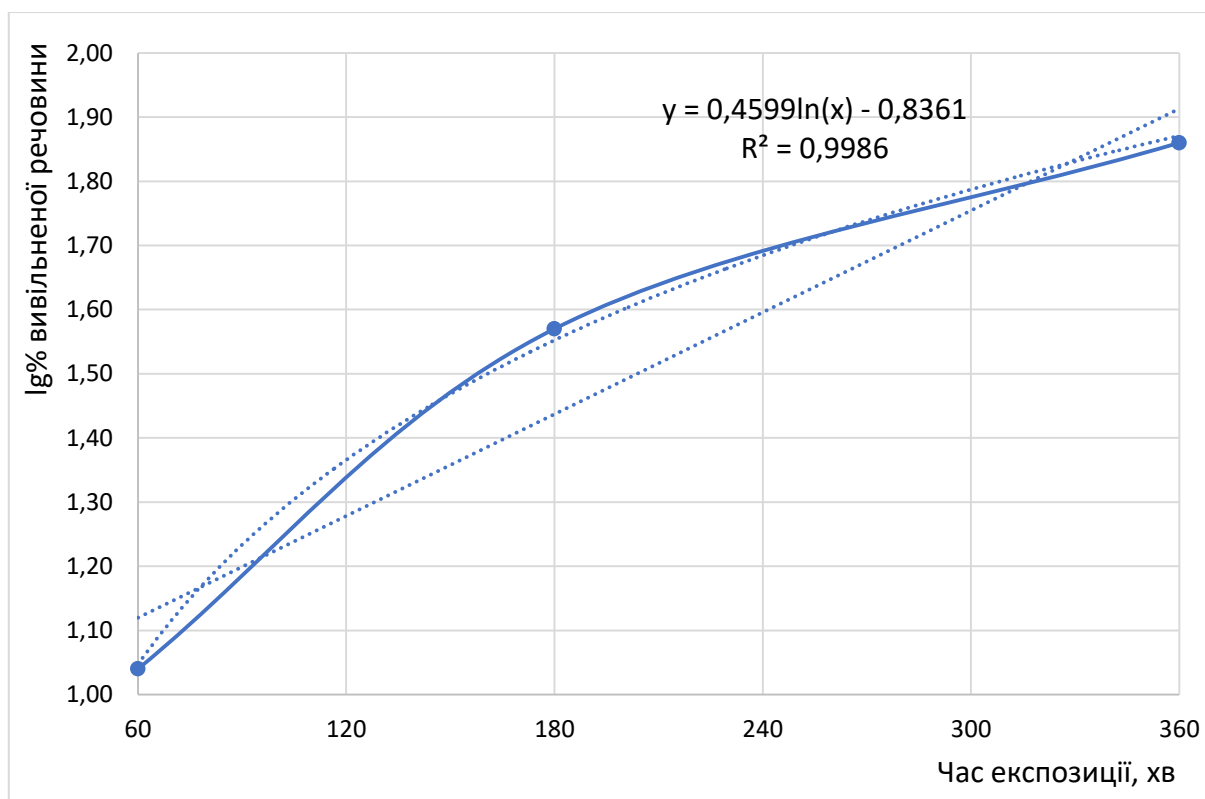


Рисунок 4.9 Кінетична залежність вивільнення бензокаїну із гелю від часу експозиції

Показник швидкості реакції бензокаїну складає:

$$K_{B1} = 8,61 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B2} = 6,11 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B3} = 4,44 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B4} = 1,67 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_{B5} = 1,94 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

Константа швидкості реакції дорівнює:

$$K_1 = 6,14 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$K_2 = 2,11 \cdot 10^{-4} \cdot c^{-1}$$

$$K_3 = 9,17 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_4 = 6,87 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

$$K_5 = 2,56 \cdot 10^{-6} \cdot c^{-1}$$

$$K_6 = 1,49 \cdot 10^{-5} \cdot c^{-1}$$

Період піврозкладу дорівнює:

$$t_{1/2 \ 1} = 1139,80 \text{ c}$$

$$t_{1/2 \ 2} = 3331,73 \text{ c}$$

$$t_{1/2 \ 3} = 7557,25 \text{ c}$$

$$t_{1/2 \ 4} = 15468,75 \text{ c}$$

$$t_{1/2 \ 5} = 270703,13 \text{ c}$$

$$t_{1/2 \ 6} = 46510,07 \text{ c}$$

Фармако-кінетичні параметри хімічної реакції бензокаїну у складі гелю наведено в табл.4.9.

Таблиця 4.9

Фармако-кінетичні параметри хімічної реакції гелю

Кінетичні параметри	Показники кінетичної реакції за час, с					
	3600	7200	10800	14400	18000	21600
К - швидкість реакції, с ⁻¹	$8,61 \cdot 10^{-5}$	$6,11 \cdot 10^{-5}$	$4,44 \cdot 10^{-5}$	$1,67 \cdot 10^{-5}$	$1,94 \cdot 10^{-5}$	
k – константа швидкості процесу вивільнення, с ⁻¹	$6,14 \cdot 10^{-4}$	$2,11 \cdot 10^{-4}$	$9,17 \cdot 10^{-5}$	$6,87 \cdot 10^{-5}$	$2,56 \cdot 10^{-6}$	$1,49 \cdot 10^{-5}$
t _{1/2} – період піврозкладу, с	1139,80	3331,73	7557,25	15468,75	270703,13	46510,07

Доведено, що константа швидкості вивільнення бензокаїну (при температурі 310 К) зменшується від $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$ до $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$. На 21600 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкості реакції від $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,49 \cdot 10^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$. Період піврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції.

Нами проведено порівняльний аналіз між фармако-кінетичними показниками бензокаїну у гелі та супозиторіях (табл. 4.9 та табл. 3.15). Для порівняльної характеристики нами обрано проміжок часу 3600 с - 28800 с. Як видно з експериментальних даних процесу хімічної кінетики бензокаїну в ЛЗ у формі гелю відбуваються швидше, ніж у супозиторіях. Наприклад, якщо константа швидкості процесу вивільнення на 3600 с для супозиторіїв дорівнює $6,97 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$, то даний показник для гелю складає $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. На 14400 с експерименту вищенаведений показник дорівнює $2,24 \cdot 10^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$ та $6,87 \cdot 10^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$ для супозиторіїв та гелю відповідно. Аналогічна картина спостерігається і при

вивчення показника період напіврозкладу. Так, на 3600 с даний показник складає $t_{1/2}$ 99,43 с (супозиторії) та $t_{1/2}$ 1139,80 с (гель), а на 14400 с – 3097,35 с та 15468,75 с відповідно. Отже, можна констатувати, що фармако-кінетичні параметри хімічної реакції для одного і того ж АФІ (бензокаїн) залежить від лікарської форми та технології виготовлення.

Вивчення *антимікробної активності* ЛЗ проводили з використанням наступних культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Результати досліджень наведено на рис. 4.10.

Основа препарату проявляє чутливість до до мікроорганізму *A.niger* – $14,9 \pm 0,3$ мм. Опрацьований гель виявляє антимікробну активність по відношення до тест-культур, що вивчається. Антимікробну активність гелю по відношенню до мікроорганізмів характеризуються як малочутливі – 11-15 мм (*E.coli*, *B.Subtilis*, *S.aureus*) та високочутливі – >25 мм (*A.niger* та *C.tenuis*).

Для порівняльної оцінки нами вивчено антимікробну активність препарату Камістад®-гель Н (виробництво СТАДА Арцнайmittel AG).

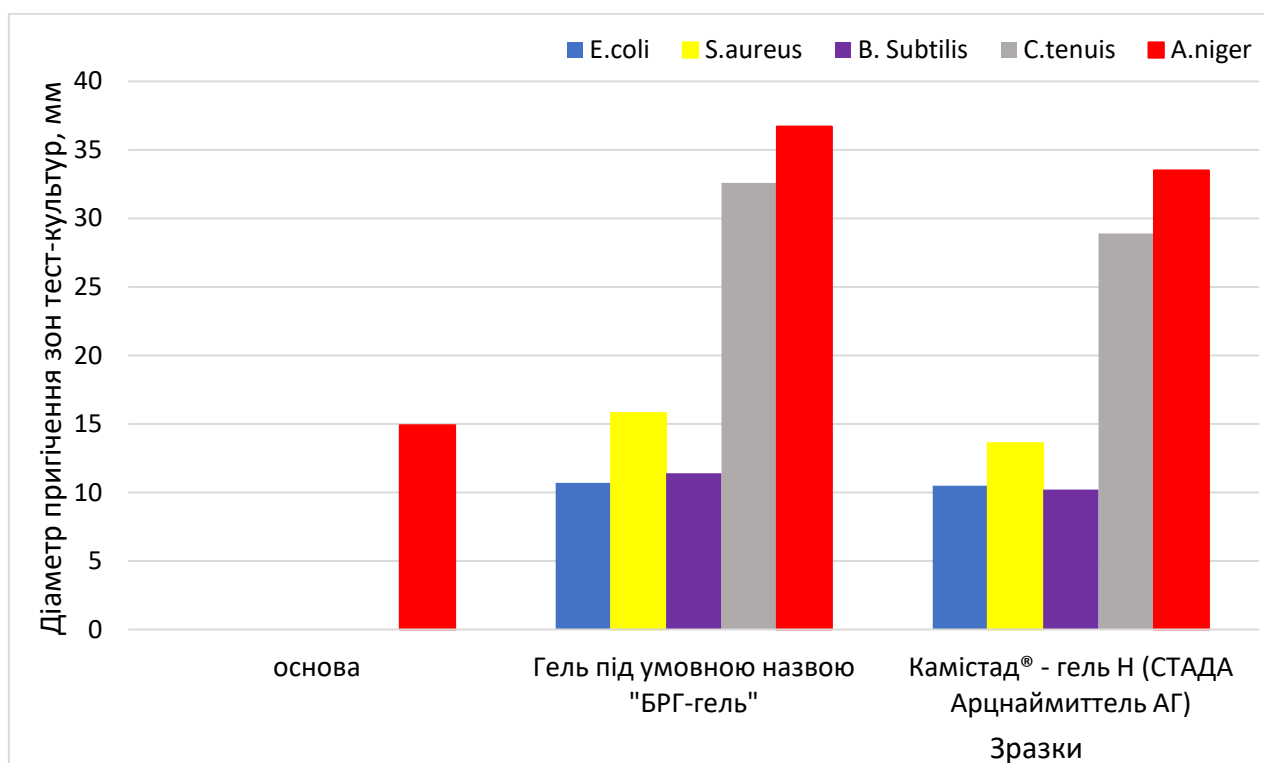


Рисунок 4.10 Діаграми антимікробної активності зразків гелю

Як видно з даних рис. 4.10 антимікробна активність зразка порівняння знаходяться майже на такому же рівні як і опрацьованого препарату. На наш погляд таке схожість антимікробної активності розробленого гелю та ЛЗ Камістад®-гель Н обумовлено не тільки здатністю екстракту ромашки виявляти антимікробну активність, але і допоміжними речовинами, що входять до складу даних зразків. Так, до складу допоміжних речовин ЛЗ Камістад®-гель Н, що мають антимікробну активність, входять бензалконію хлорид, коричника камфорного масла, мурашина кислота 98 %, етанол 96 %. А до складу розробленого гелю входить ПЕГ 400 (50 %), що сприяє виявленню антимікробної активності.

Отже, за результатами даного дослідження можна зробити висновок, що мікробіологічними дослідженнями (in vitro) обґрунтовано доцільність вибору складу та технології ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель». Доведено, що розроблений препарат виявляє антимікробну активність по відношенню до тест-культур E.coli, S.aureus та A.niger.

Таким чином, на основі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень запропоновано специфікація ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель» (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Специфікація ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»

Показник	Метод дослідження	Норми
1	2	3
Опис	Візуально ДФУ 2.0, Т.1	однорідна, гелеподібна маса, прозора з зеленуватим відтінком, без механічних включень та пухирів повітря
Однорідність	ДФУ 2.0, Т.1, п.2.9.6	однорідний

Продовження табл. 4.10

1	2	3
pH	ДФУ 1, п.2.2.3	6,5 – 7,5
Ідентифікація	Бензокаїн. ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії	Час утримування основного піку бензокаїну має відповідати часу утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння.
	Гіалуронова кислота натрієва сіль. ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46 метод рідинної хроматографії	час утримування основного піку гіалуронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння
	СО ₂ екстракт ромашки. ДФУ*, 2.2.28 Метод газової хроматографії	час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту
Кількісний вміст	0,95 -1,05 мг/г	Бензокаїн
	2,85-3,15 мг/г	Гіалуронова кислота натрієва сіль
	1,9 -2,1 мг/г	СО ₂ екстракт ромашки
Маса вмісту контейнера	ДФУ 2.0, Т.1, п.2.9.28	маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г - 31,20 г
Герметичність контейнера	ДФУ 1.2, С. 312 метод 1	герметичний
Мікробіологічна чистота	ДФУ 1, 2.6.12 та 2.6.13	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) в 1 г не більше 10 ³ КУО/г, дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) - не більше 10 ² КУО/г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і S. aureus.
Упаковка	30,0 в туби	
Зберігання	У сухому місці при температурі 15 °С - 25 °С	
Термін придатності	2 роки	

Дослідження швидкості розподілу гелю проводили згідно модифікованої методики, що наведено в розд. 2. На поверхні плівки наносили 1,0 г зразка гелю, відмічаючи лінію старту. Через 10 хв експозиції заміряли відстань від точки нанесення гелю до кінцевої точки. Розраховали середню швидкість розподілу гелю (рис. 4.11).

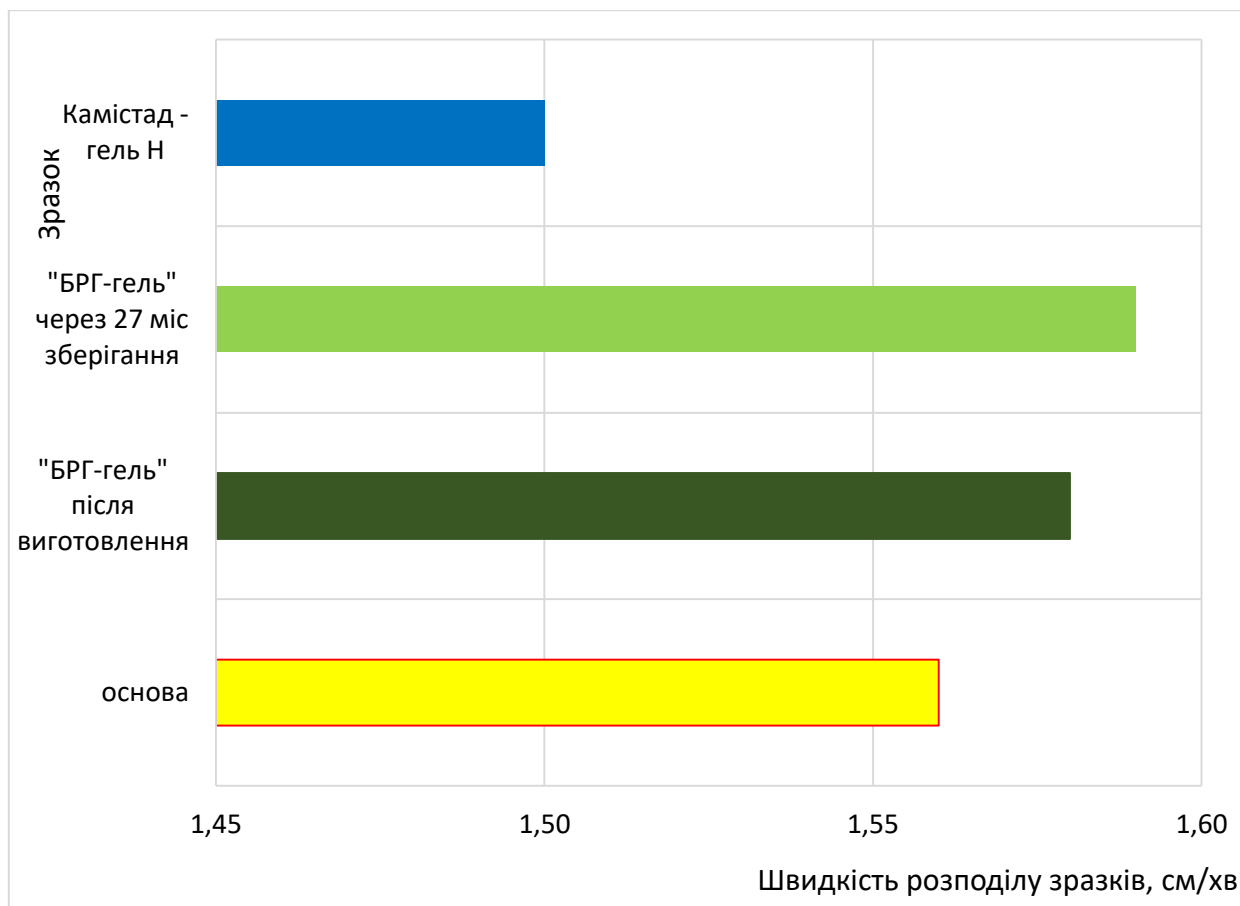


Рисунок 4.11 Гістаграми швидкості розподілу гелю

За результатами отриманих даних (рис. 4.10) можна констатувати факт, що основа гелю та гель мають однакові показники швидкості розподілу – 1,56 см/хв і 1,58 см/хв відповідно. Даний показник для препарату порівняння дорівнює 1,50 см/хв. Вивчення показника швидкості розподілу розробленого препарату «БРГ-гель» протягом 27 міс зберігання показав сталий результат – 1,59 см/хв. Зразки рівномірно стікали по поверхні, що свідчить про можливість рівномірного розподілу та покриття поверхні слизової.

Важливою характеристикою м'яких лікарських форм, зокрема гелю є їх здатність до розподілу під дією зовнішніх сил. Тому нами проведено визначення впливу механічної сили на розподіл зразка по поверхні модельної слизової (рис. 4.11). Вивчення ступеня деформації гелю під час навантаження проводили за методикою, що викладено в розд. 2.

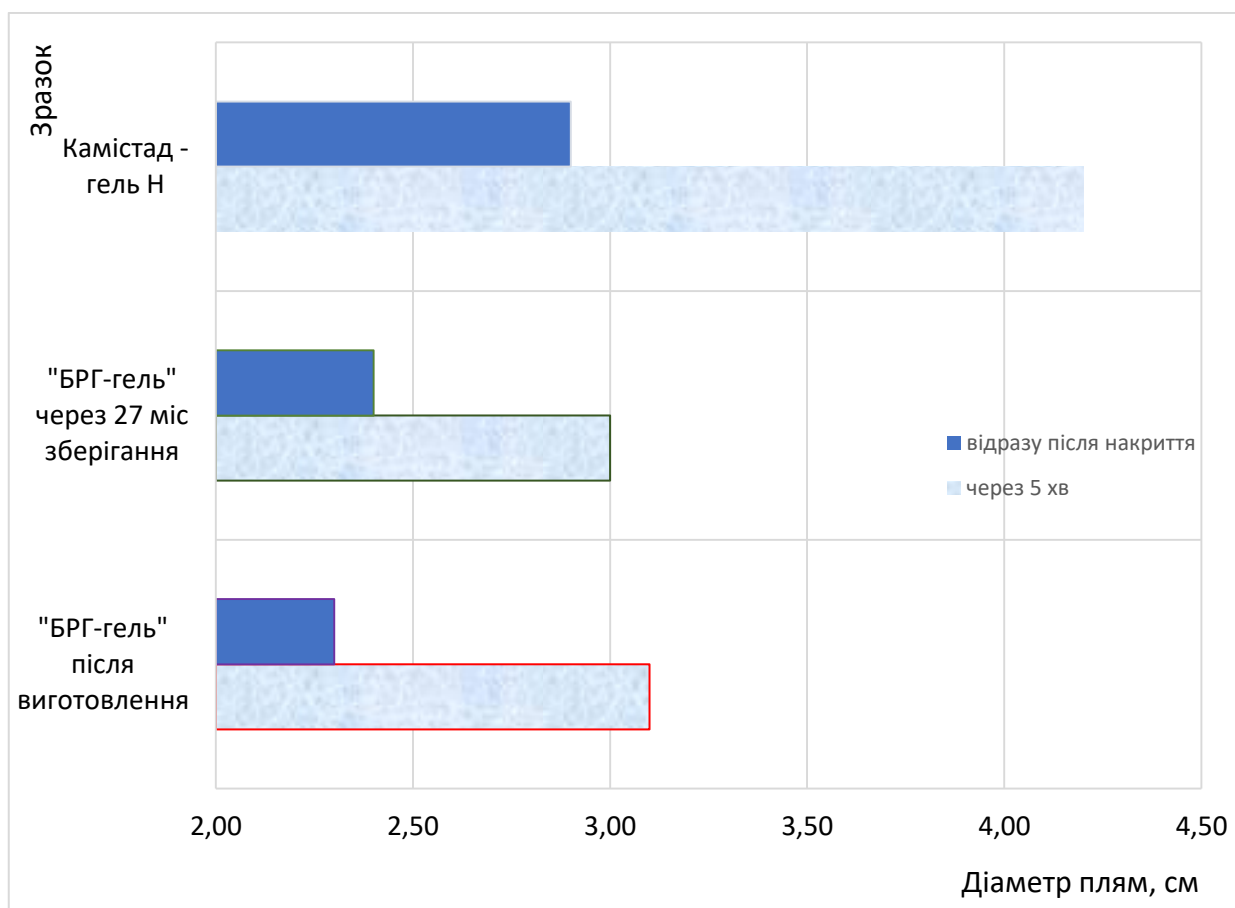


Рисунок 4.11 Гістаграми діаметрів плям під дією механічних сил

Зразки «БРГ-гель» як після виготовлення, так і протягом 27 міс зберігання показують однакові значення площ плям та коефіцієнти розподілу, що свідчить про внутрішню когезію. Препарат порівняння має меншу силу зчеплення з поверхнею, що свідчить про погану фіксацію його на поверхні. Коефіцієнт діаметру плям збільшується до 4,20. Тобто, розроблений гель має задовільний показник когезії.

Визначення термо-колоїдної стабільності гелю, що проводили за методикою розд. 2, показав стабільність гелю як після виготовлення, так і протягом терміну зберігання (27 міс).

Таким чином, за результатами фармаклтехнологічних, фізико-хімічних, та мікробіологічних досліджень нами всебічно обгрунтовано склад та технологію ЛЗ у формі гелю під умовною назвою «БРГ-гель».

Висновки до розділу 4

1. Встановлено оптимальний склад допоміжних речовин у складі гелю

- вивчення реологічних властивостей 12 модельних зразків з метою вибору оптимального складу основи гелю, що містить карбопол 980, триетаноламин (ТЕА), ГНР, показало доцільність вибору модельних зразків 3, 7, 11 та 12;

– дослідження залежності вивільнення бензокаїну від часу експозиції на 180 хв експерименту показав, що з основ №2 і 3 вивільняється по 96 % бензокаїна, з основ №10 і 11 - 86 % і 81 % бензокаїну відповідно. Враховуючи область застосування препарату, за доцільною є вибір модельного зразка 11, який буде виявляти більш виражену пролонгуючу дію;

- обгрунтовано співвідношення карбополу 980 та ТЕА у складу гелю через осмотичну активність основи (79,6 % на 180 хв експозиції) та показника рН (7.0):. карбопол 980 (0,9 %), ТЕА (0,8 %), ПЕГ400 (50 %), вода очищена (до 100,0 %).

2. Обгрунтовано спосіб введення АФІ до складу основи гелю

- вивчення ступеня дифузії CO₂ екстракта ромашки в агар (індикатор кислота фосфорно-молібденова) показав доцільність вибору I технологічного способу введення АФІ до основи: бензокаїн розчиняють в ПЕГ 400 при температурі 30-35 °С. Після до розчину додають CO₂ екстракт ромашки та вводять до розчину гілуринової кислоти натрієвої солі. Після отримання однорідної маси, вводять до маси гелю карбопола з ТЕА;

- досліджена кінетика вивільнення бензокаїна з модельних зразків при різних способах введення його до основи: на 6 год експерименту вивільняється 72,56 % бензокаїну (технологічний спосіб I);

- результатом експериментальних досліджень обґрунтовано склад гелю за технологічним способом I: бензокаїна 0,1; CO₂ екстракта ромашки 0,3; карбопола 980 0,9 %; ТЕА 0,8 %; ПЕГ400 50 %; води очищеної до 100,0 %;

- розроблена технологію виготовлення гелю, яка заснована на вирішенні проблеми розчинення бензокаїну та необхідності забезпечення рівномірного набухання полімерів – карбополу та гілуринової кислоти натрієвої солі у воді.

3. Вивчено реологічні, фізико-хімічні властивості та антимікробна активність ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»: осмотична активність (80,1 % на 180 хв експозиції); рН (6,5-7,5); однорідність, маса вмісту контейнера (маса вмісту кожної туби 28,80 г-31,20 г, а середня маса вмісту 10 туб – 29,61 г-30,39 г), термо-колоїдна стабільність, швидкості розподілу гелю (1,59 см/хв), розподілу під дією зовнішніх сил (коефіцієнт діаметру плям 3,10).

4. Фармако-кінетичними дослідженнями (in vitro) встановлено, що константа швидкості вивільнення бензокаїну (при температурі 310 К) зменшується від $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$ до $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$. На 21600 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкості реакції від $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,49 \cdot 10^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$. Період напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції

- порівняльний аналіз між фармако-кінетичними показниками бензокаїну у гелі та супозиторіях у проміжок часу 3600 с - 28800 с показав, що процеси хімічної кінетики бензокаїну в ЛЗ у формі гелю відбуваються швидше, ніж у супозиторіях. Константа швидкості процесу вивільнення на 3600 с для супозиторіїв дорівнює $6,97 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$, а для гелю - $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. Аналогічна картина спостерігається і при вивченні показника період напіврозкладу. Можна констатувати, що фармако-кінетичні параметри хімічної реакції для одного і того ж АФІ (бензокаїн) залежить від лікарської форми та технології виготовлення.

5. Вивчення антимікробної активності гелю по відношенню до тест-культур бактерій *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* та грибів *C. tenuis*, *As. Niger* показав малочутливість гелю до *E.coli*, *B.Subtilis*, *S.aureus* (11-15 мм) та високочутливість – >25 мм до *A.niger* та *C.tenuis*.

6. Запропоновано специфікація ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»: опис, однорідність, рН (6,5-7,5), маса вмісту контейнера (28,80 г - 31,20 г), герметичність контейнера, мікробіологічна чистота (загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) в 1 г не більше 10^3 КУО/г, дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) - не більше 10^2 КУО/г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, *Ps. aeruginosa* і *S. Aureus*), термін зберігання – 27 міс. при температурі не вище 25 °С.

За матеріалами розділу опублікована робота: [186].

РОЗДІЛ 5
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ТА
СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЗ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ
«БРГ-ГЕЛЬ» ТА «БРГ-СУПОЗИТОРІЇ»

5.1 Вивчення показника мікробіологічна чистота

Відповідно до вимог загальних статей 2.6.12, 2.6.13 ДФУ 1.4 метою перевірки придатності методики випробування мікробіологічної чистоти ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) є експериментальне підтвердження того, що методика відповідає критеріям прийнятності.

Методика випробування на мікробіологічну чистоту наведено у Додатку Е.

Експериментальними дослідженнями доведено, що опрацьовані ЛЗ (супозиторії, гель) за показником «мікробіологічна чистота» відповідають вимогам ДФУ 1.4, 5.1.4: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) в 1 г гелю (1 супозиторіїв) не більше 10^3 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) в 1 г не більше 10^2 КУО/г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus (табл. 5.1 і 5.2).

Таблиця 5.1

Мікробіологічна чистота супозиторіїв ректальних

Термін зберігання, міс.	Кількість КУО/г		Бактерії родин Enterobacteriaceae, St. aureus Ps. aeruginosa
	(ТАМС) бактерій	(ТУМС) грибів	
1	2	3	4
зберігання при температурі 2-8 °С			
Початок	<100	<100	Відсутні
6	<100	<100	Відсутні
12	<100	<100	Відсутні
18	<100	<100	Відсутні
24	<100	<100	Відсутні
27	<100	<100	Відсутні

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
зберігання при температурі 8-15 °С			
Початок	<100	<100	Відсутні
6	<100	<100	Відсутні
12	<100	<100	Відсутні
18	<100	<100	Відсутні
24	<100	<100	Відсутні
27	<100	<100	Відсутні

Таблиця 5.2

Мікробіологічна чистота гелю

Термін зберігання, міс.	Кількість колонієутворюючих одиниць в 1 г		Бактерій родин Enterobacteriaceae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa
	бактерій	грибів	
зберігання при температурі 2- 8 °С			
Початок	<100	<100	Відсутні
6	<100	<100	Відсутні
12	<100	<100	Відсутні
18	<100	<100	Відсутні
24	<100	<100	Відсутні
27	<100	<100	Відсутні
зберігання при температурі 8-15 °С			
Початок	<100	<100	Відсутні
6	<100	<100	Відсутні
12	<100	<100	Відсутні
18	<100	<100	Відсутні
24	<100	<100	Відсутні
27	<100	<100	Відсутні

Отримані експериментальні дані (табл. 5.1, 5.2) вказують на те, що показник мікробіологічної чистоти супозиторіїв ректальних та гелю відповідає вимогам ДФУ щодо норм мікробіологічної чистоти протягом 27 міс зберігання в різних температурних режимах: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) в 1 г не більше 10^3 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих

грибів (ТУМС) в 1 г не більше 10^2 КУО/г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus.

Таким чином, рекомендований термін зберігання для супозиторіїв ректальних та гелю складає 2 роки при температурі 2 – 15 °С.

5.2 Вивчення гострої токсичності лікарських засобів

Токсикологічні дослідження розроблених ЛЗ (супозиторії, гель) дозволяють встановити небезпечність речовин в умовах короткотривалої дії та встановити клас їх токсичності. Вивчення гострої токсичності супозиторіїв та гелю проведено на щурах (самці, самки) вагою 150-180 г по 6 тварин у групі при ректальному та внутрішньошлунковому введення (табл. 5.3).

Після введення щурам ЛЗ у дозі 5000 мг/кг (внутрішньошлункова) та 1000 мг/кг (ректальне) ніяких ознак інтоксикації у тварин не спостерігались. Тварини були охайними та активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Протягом 14 діб спостереження за тваринами не виявило загібель тварин в жодній з експериментальних груп. Не спостережене відмінностей між групами тварин за поведінкою, споживання води та їжі.

Таблиця 5.3

Гостра токсичність супозиторіїв та гелю

Шлях уведення	тварини	Стать	Доза, мг/кг	Загібель/виживаність тварин
<i>Супозиторії</i>				
Внутришньо-шлунковий	щури	самки	5000	0/6
		самці	5000	0/6
ректальний	щури	самки	1000	0/6
		самці	1000	0/6
<i>Гель</i>				
Внутришньо-шлунковий	щури	самки	5000	0/6
		самці	5000	0/6
ректальний	щури	самки	1000	0/6
		самці	1000	0/6

Маса тіла тварин при різних шляхах введення розроблених ЛЗ не відрізнялися від показників у групі інтактних тварин протягом терміну експерименту (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Маса тіла щурів при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ

Група тварин	Маса тіла, г		Приріст маси, %
	Початкова	протягом 14 діб	
Контрольна	161,0±9,8	175,8±9,7	9,19
Дослідна - гель	173,4±11,2	198,2±10,3	13,30
Дослідна - супозиторії	158,4±11,2	176,3±10,3	11,31

Стан нервової системи впродовж 14 діб спостереження показало задовільний стан тварин у контрольній та дослідних групах (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Стан нервової системи щурів при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ

Група тварин	Реакція орієнтації		Норковий рефлекс (зазирання у хв)	
	гель	супозиторії	гель	супозиторії
Контрольна	8,13±2,13	8,47±1,17	2,42±1,11	2,47±1,21
Дослідна	7,21±1,41	7,32±1,36	2,38±1,17	2,44±1,09

Після 14 діб спостереження за тваринами під тіопенталовим наркозом проведено евтаназію та вивчено масові коефіцієнти внутрішніх органів (табл. 5.6).

Розрахунки коефіцієнту маси внутрішніх органів встановило, що він не відрізняється у тварин контрольної та експериментальної груп (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Маси внутрішніх органів щурів в умовах дослідження гострої токсичності

Органи		Група тварин ($M \pm m$), г		
		Інтактні	гель	супозиторії
Печінка		2,99±0,01	3,04±0,03	3,07±0,01
Нирки	Права	0,33±0,01	0,35±0,01	0,33±0,02
	Ліва	0,34±0,01	0,33±0,02	0,34±0,02
Серце		0,40±0,01	0,42±0,03	0,42±0,01
Легені		0,76±0,03	0,78±0,02	0,80±0,04
Селезінка		0,44±0,01	0,45±0,03	0,47±0,02
Наднирники		0,040±0,001	0,038±0,002	0,040±0,01
Тимус		0,15±0,01	0,17±0,04	0,16±0,03

Показано відсутність різниці у масових коефіцієнтах внутрішніх органів щурів. Внутрішні органи мають гладку форму, розташовані анатомічно правильно, забарлення та розмір відповідають нормам.

Отже, за результатами дослідження гострої токсичності супозиторіїв та гелю можна встановити відсутність токсичної дії препаратів при внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) та ректальному ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) шляхах уведення. Згідно класифікації речовин за токсичністю [178] супозиторії та гель комбінованого складу відносяться до IV класу токсичності (малотоксичні). Оскільки при даному дослідженні не було виявлено загибелі жодної тварини, то подальші дослідження із уведенням більших доз є недоцільними.

При дослідженні стану внутрішніх органів також не встановлено токсичного впливу розроблених лікарських засобів при одноразовому введенні.

5.3 Дослідження місцево-подразнювальної дії

Для дослідження місцево-подразнювальної дії розробленого гелю тварини були поділені на 3 групи, кожна група складалася з 6 тварин (самки та самці). Тварини розподілялися за групами випадково методом рандомізації. Розроблені ЛЗ та їх плацебо-основу наносили на слизову оболонку прямої кишки тварин. Перша група – контроль, друга група – гель, третя група – гель-плацебо.

Через 24 год після першого введення аплікаційних препаратів, що вивчаються, і безпосередньо перед наступною процедурою в жодній з груп не було відзначено і зареєстровано появу ексудату, змін зовнішнього вигляду видимих слизових оболонок і у тварин в цілому, не було ознак еритем і подразнень. Дослідження подразнюючої дії на слизові та м'язові тканини прямої кишки проводилося патоморфологічно. Дані представлені у табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Результати порівняльної оцінки подразнювальної дії препаратів

№ з/п	Реакція	Оцінка виразності реакції у балах*		
		Контрольна група (1група)	Дослідна група	
			Гель (2 група)	Гель-плацебо (3 група)
1	2	3	4	5
1	Епітелії:			
	Інтактний	0	0	0
	Клітинна дистрофія або ущільнення	1	1	1
	Метаплазія	1	0	0
	Локальна ерозія	3	1	1

Продовження табл. 5.7

1	2	3	4	5
2	Закупорка судин:			
	Відсутність	-	-	-
	Мінімальна	1	1	1
	Слабка	-	-	-
	Середня	-	-	-
	Значна з некрозом судин	-	-	-
3	Набряк:			
	Відсутність	-	-	-
	Мінімальний	3	1	1
	Слабка	-	-	-
	Середня	-	-	-
	Значна	-	-	-

***Індекс подразнення**

№ з/п	Середній бал	Опис
1	0	Відсутність
2	1-4	Мінімальний
3	5-8	Слабкий
4	9-11	Середній
5	12-16	Різко виражений

Відповідно до наведених результатів у табл. 5.7, видно, що у дослідних групах тварин, які отримували гель, результати оцінки місцево-подразнювальної дії на слизову поверхню та м'язову тканину прямої кишки не відрізнялися від результатів груп тварин, які отримували відповідні препарати-плацебо. Таким чином, за показниками місцево-подразнювальної дії можна говорити, що гель не має місцево-подразнювальної дії. Різниця середніх балів,

отриманих для дослідних та контрольних груп, дає індекс подразнення, встановлений індекс подразнення дорівнював 2 та трактується як мінімальний.

5.4 Вивчення специфічної активності лікарських форм

Вивчення загоювальної дії розроблених лікарських форм проводилося на патологічній моделі ушкоджень слизової прямої кишки зі сформованою анальною тріщиною у лабораторних тварин.

Створення травматичної моделі анальної тріщини здійснюється так: по задній стінці анального каналу в області переходу шкіри в анодерму в підслизову оболонку анального каналу вводиться 0,7 мл розчину, що складається з суміші: 2 частин скипидару і 1 частини 2 % розчину новокаїну.

Утворений уздовж анального каналу інфільтрат прошивають шовком стібком довжиною 10 мм і глибиною 2-3 мм до внутрішнього сфінктера. Кінці ниток щільно зав'язують для прорізування тканин. Додатково під шов на глибину 0,5-0,7 мм вводиться 0,3-0,4 мл суміші розчину скипидару з новокаїном.

Лігатура протягом двох тижнів прорізується та формується поздовжня виразка анального каналу; дно та краї якого представлені фіброзною тканиною. Для вивчення специфічної активності гелю та супозиторіїв, тварини були розділені на кілька груп (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Вивчення специфічної активності ЛЗ на тваринах (n=5)

Група	Тварини	Гель	Гель-плацебо	супозиторії	Супозиторії-плацебо
1	Щурі (самки/саміці)	-	-	-	-
2	Щурі (самки/саміці)	0,01			
3	Щурі (самки/саміці)		0,01		
4	Щурі (самки/саміці)			0,01	
5	Щурі (самки/саміці)				0,01

Гель (супозиторії) наносилися на ушкоджену слизову оболонку прямої кишки в вихідному стані, додаткова підготовка препаратів для застосування (розведення, змішування або розведення фізіологічним розчином) не використовувалась.

Загоєння анальних тріщин у щурів із різних груп оцінювали патоморфологічно. Для цього у всіх тварин реєстрували час повного затягування ран (анальних тріщин), проводився гістологічний/цитологічний контроль.

Ранозагоювальний ефект розроблених ЛЗ та їх плацебо порівняно з контролем морфологічно оцінювали протягом трьох тижнів. Перша група була контрольною, рана залишалася відкритою, загоєння рани відбувалося самостійно. Експериментальним групам щурів відразу після формування патологічної моделі анальної тріщини наносили досліджуване засіб у кількості близько 0,01 г і потім щодобово. У другій групі на рану наносили гель, у третій плацебо-гель, у четвертій групі наносили супозиторії, а у п'ятій групи – супозиторії-плацебо. Вимірювання площі рани здійснювали 1 раз на 5 діб. Про ефективність застосування ЛЗ та їх плацебо судили на підставі спостережень за динамікою процесів загоєння ран. Оцінювали загальний стан тварин, наявність/відсутність запального процесу (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Період загоєння експериментальних ран на моделі анальної тріщини

№ з/п	Група тварин	Період загоєння ран, діб
1	Контроль	20,0±0,96
2	Гель	6,63±0,32
3	Гель-плацебо	17,86±0,47
4	супозиторії	6,48±1,13
5	супозиторії-плацебо	17,31±2,74

Результати проведеного порівняльного вивчення загоювальної здатності показали, що місцеве застосування препаратів скорочує терміни регенерації та збільшує швидкість загоєння ран майже у 3 рази щодо контролю та у 2 рази щодо плацебо.

Висновки до розділу 5

1. Обговорені результати мікробіологічної чистоти та специфічної активності ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель» та супозиторіїв ректальних

- вивчення показника мікробіологічної чистоти супозиторіїв ректальних та гелю показав відповідність до вимог ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) в 1 г гелю (1 супозиторіїв) не більше 10^3 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТҮМС) в 1 г не більше 10^2 КУО/г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

2. Дослідженнями гострої токсичності супозиторіїв та гелю встановлена відсутність токсичної дії препаратів при внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) та ректальному ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) шляхах уведення - супозиторії та гель комбінованого складу відносяться до IV класу токсичності (малотоксичні).

Доведено, відсутність місцево-подразнювальної дії розроблених ЛЗ.

ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено науково-практичні підходи до розробки лікарських засобів у формі супозиторіїв та гелю на основі бензокаїна, гіалуронової кислоти та CO₂ екстракту ромашки для місцевого лікування проктологічних захворювань.

1. Критичний аналіз літературних джерел щодо медико-біологічних та фармацевтичних аспектів розробки лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань показав доцільність їх місцевого лікування, що полягає у застосуванні супозиторіїв та м'яких лікарських засобів у формі мазі, крему та гелю з анестезувальної, протизапальної, антимікробної дії.

Багатосимтомність проктологічних захворювань вказує на доцільність вибору ЛЗ для місцевої консервативної терапії препаратів на основі лікарських рослин та їх біологічно активних сполук в різних лікарських формах

2. Розроблено методологія та обґрунтовано науково-методологічний підхід алгоритму дій щодо створення лікарських засобів у формі супозиторіїв та гелю з бензокаїном, гіалуроновою кислотою та CO₂ екстрактом ромашки. Методологічний підхід базується на реалізації комплексу теоретичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, що забезпечує отримання якісної продукції. Загальна схема методології включає 6 блоків досліджень. Кожний блок завершується отриманням проміжного продукту, який стає предметом дослідження для наступного блоку.

3. Асортиментний аналіз лікарських засобів для проктології показав, що на фармацевтичний ринок України надходять препарати з 15 країн світу. Кількість зареєстрованих лікарських засобів у формі супозиторіїв складає 134 найменувань, з них 54,48 % препарати вітчизняного, а 45,52 % – іноземного виробництва. На ринку України наявний 10 найменувань супозиторій, що містить активну речовину рослинного походження, з них 1 найменування (0,74 %) іноземного та 9 (6,66 %) – українського виробництва.

Маркетингові дослідження м'яких лікарських засобів на ринку України показав наявність зареєстрованих 19 найменувань препаратів для лікування геморою та анальних тріщин, зокрема 15 – у формі мазі, 4 - у формі крему.

4. Комплексними фармакотехнологічними, реологічними, фізико-хімічними та біологічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний склад ЛЗ у формі супозиторіїв масою 3,0 г: бензокаїну 0,1; гіалуронової кислоти 0,01 г; CO₂ екстракту ромашки 0,3 г;

- обґрунтовано оптимальний склад основи супозиторіїв: твердий жир з додаванням емульгатора №1 у кількості 3 %: ПЕГ 1500;

- біофармацевтичними дослідженнями (in vitro) встановлено оптимальний спосіб введення АФІ до основи та технологію виготовлення супозиторіїв: до бензокаїна подрібненого додають гіалуронову кислоту натрієву сіль, перемішують і вносять до сплави твердого жиру з емульгатором №1 та CO₂ екстрактом ромашки. До маси додають розплавлений ПЕГ 1500.

- реологічними дослідженнями обрано критичні параметри технологічного режиму виготовлення супозиторіїв: температура виготовлення супозиторної маси 45-50 °С, охолодження супозиторної маси в реакторі до 35-40 °С, швидкість перемішування 150 об/хв, час перемішування 20 хв, температура охолодження супозиторіїв 10-15 °С, тривалість (час) охолодження 20 хв.

- визначено зворотній коефіцієнт заміщення АФІ – F (0,46), що дозволяє виготовити супозиторії без втрат АФІ та допоміжних речовин.

- розроблено технологічна схема виробництва та проект технологічного регламенту супозиторіїв ректальних, що апробована на ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків).

- встановлені специфікаційні характеристики: опис, однорідність, середня маса (2,85-3,15 г), температура плавлення (не більше 37 °С), час повної деформації (не перевищує 15 хв), однорідність дозованих одиниць (85-115 %), розпадання (через 60 хв випробування всі зразки мають розпадатися), рН (6,0 - 8,0).

- встановлена стабільність показників специфікаційних характеристик супозиторіїв ректальних під умовною назвою «БГР-супозиторії» в полівінілхлоридній упаковці протягом 27 міс зберігання при температурі 2- 8 °С та 8-15 °С. відповідність фізико-хімічних показників.

5. Комплексними фармакотехнологічними, реологічними, фізико-хімічними та біологічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний склад ЛЗ у формі гелю: бензокаїну 0,1; гіалуронової кислоти 0,03 г; СО2 екстракту ромашки 0,3 г;

- встановлено оптимальний склад допоміжних речовин у складі гелю: карбопол 980 (0,9 %), ТЕА (0,8 %), ПЕГ 400 (50 %), вода очищена (до 100,0 %).

- біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовано вибір технологічного способу введення АФІ до основи: бензокаїн розчиняють в ПЕГ 400 при температурі 30-35 °С. Після до розчину додають СО2 екстракт ромашки та вводять до розчину гілуронової кислоти натрієвої солі. Після отримання однорідної маси, вводять до маси гелю карбопола з ТЕА.

- вивчено реологічні, фізико-хімічні властивості та антимікробну активність ЛЗ під умовною назвою «БРГ-гель»: осмотична активність (80,1 % на 180 хв експозиції); рН (6,5-7,5); однорідність, маса вмісту контейнера (маса вмісту кожної туби 28,80 г-31,20 г, середня маса вмісту 10 туб – 29,61 г-30,39 г), термо-колоїдна стабільність, швидкість розподілу гелю (1,59 см/хв), розподіл гелю під дією зовнішніх сил (коефіцієнт діаметру плям 3,10).

6. Визначено фармако-кінетичні параметри хімічної реакції (метод *in vitro*) супозиторіїв та гелю.

- встановлено константу швидкості реакції (коефіцієнт пропорційності) для бензокаїну, що зменшується у часі від $2,1 \cdot 10^{-3} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,22 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. На 28800 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкоості реакції. Період напіввивільнення/напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції, що вказує на пролонгацію дію речовини. Доведено, що розроблені супозиторії ректальні володіють пролонгованою дією.

- доведено, що константа швидкості вивільнення бензокаїну у складі гелю (при температурі 310 К) зменшується від $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$ до $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$. На 21600 с швидкість реакції повільнюється, дещо збільшується показник константи швидкості реакції від $2,56 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$ до $1,49 \cdot 10^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$. Період напіврозкладу збільшується при зменшенні швидкості реакції;

- порівняльний аналіз між фармако-кінетичними показниками бензокаїну у гелі та супозиторіях у проміжок часу 3600 с - 28800 с показав, що процеси хімічної кінетики бензокаїну в ЛЗ у формі гелю відбуваються швидше, ніж у супозиторіях. Константа швидкості процесу вивільнення на 3600 с для супозиторіїв дорівнює $6,97 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$, а для гелю - $6,14 \cdot 10^{-4} \cdot \text{с}^{-1}$. Аналогічна картина спостерігається і при вивченні показника період напіврозкладу. Можна констатувати, що фармако-кінетичні параметри хімічної реакції для одного і того ж АФІ (бензокаїн) залежить від лікарської форми та технології виготовлення.

7. На підставі комплексу фармако-технологічних, структурно-механічних (реологічних), фізико-хімічних, біологічних досліджень розроблено промислову технологію виробництва (виготовленн) та відповідну документацію на супозиторії. Розроблено проєкт технологічного регламенту, що впроваджено в ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків).

Окремі фрагменти дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес фармацевтичних факультетів ряду ЗВО України та в роботу ВМКЦ ЗС України.

6. Обговорено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень

-встановлено показник «мікробіологічна чистота» ЛЗ по відношенню до тест-культур бактерій і грибів методом мембранної фільтрації. Встановлено, що розроблені МЛЗ за показником «мікробіологічна чистота» відповідають нормам ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^3 , дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) - не більше 10^2 в 1 г

супозиторіїв/гелю. Відсутні бактерій родини Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і St. aureus.

-дослідженнями гострої токсичності супозиторіїв та гелю встановлена відсутність токсичної дії препаратів при внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) та ректальному ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) шляхах уведення - супозиторії та гель комбінованого складу відносяться до IV класу токсичності (малотоксичні).

-доведена відсутність місцево-подразнювальної дії розроблених ЛЗ.

-патоморфологічними дослідженнями доведено, що розроблені МЛЗ у формі крему та мазі не викликають патологічних змін у внутрішніх органах. Розроблені МЛЗ є безпечними.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борко ЄА, Ковалевська ІВ. Соціально-психологічні підходи до лікування захворювань аноректальної зони. В: Матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи. 2020 Квіт 23-24; Харків. Харків: НФаУ; 2020. с. 360-2.
2. Соломчак ПВ, Скрипко ВД, Горбаль БГ, Мельник ІВ. Комплексне лікування хворих з хронічним гемороєм та гострими запальними процесами аноректальної зони. *Art of Medicine*. 2020;(2):82-5. doi: 10.21802/artm.2020.2.14.82.
3. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte Duhoux C, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg*. 2016 Jun;153(3):213-8. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2016.03.004.
4. Соломчак ПВ. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний геморої [дисертація]. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2020. 150 с.
5. Довга ІМ, Носальська ТМ, Іваннік ВЮ, Казмірчук ВВ, Мартинов АВ.. Проктологічні захворювання та їх консервативне лікування. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2023;(2):10-6. doi:10.5281/zenodo.8046014.
6. Klein JW. Common anal problems. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):609-23. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.011.
7. Захараш МП, Усенко ОЮ, Пойда ОІ, Бойко ВВ, Тамм ТІ, Милиця ММ, та ін. Пацієнтські рекомендації асоціації колопроктологів України щодо ведення пацієнтів із гемороєм, адаптовані до Рекомендацій Європейського товариства колопроктологів (ESCP). *Клін. хірургія*. 2020;87(7-8):89-104. doi: 0.26779/2522-1396.2020.7-8.89.
8. Андрієць ВС, Смовженко ВІ, Симоненко СО, Хмельяр ІВ, Лук'янчук ПІ, Унгурян ІС, та ін. Індивідуальний підхід у лікуванні хронічного геморою *Хірургія України*. 2018;(3):88-90. doi: <http://doi.org/10.3978/SU2018-3-88>.
9. Борн ЄЄ. Комплексне хірургічне лікування хронічного парапроктиту

(експериментально-клінічне дослідження) [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України; 2019.-135 с.

10. Ерофеева О. Анальная трещина в структуре болезней толстой кишки. [Интернет]. Здоров'я України: 2015;(7) [цитовано 2022 Груд 11]. Доступно: <https://health-ua.com/article/17569-analnaya-treshina-v-strukture-boleznej-tolstoj-kishki>.

11. Анохина ГА, Харченко ВВ, Червак ІН. Особливості впливу рослинних засобів на функціональний стан кишечника при лікуванні хворих із запором. Сучас. гастроентерологія. 2018 (1):61-6.

12. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):101-16. doi: 10.1038/s41575-020-00375-4.

13. Hollingshead JR, Phillips RK. Haemorrhoids: modern diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2016 Jan;92(1083):4-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133328.

14. Ratto C, Orefice R, Tiso D, Martinisi GB, Pietroletti R. Management of hemorrhoidal disease: new generation of oral and topical treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(18):9645-9. doi: 10.26355/eurrev_202009_23053.

15. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 1;97(3):172-9.

16. Cataldo TE, Campi HD. Anatomy of the anal canal with attention to the clinical management of symptomatic hemorrhoids. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2013 June;24(2):68-71.

17. Kreuter A, Dietrich A. Proctology. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's dermatology*. 4th ed. Berlin: Heidelberg: Springer; 2022. p. 1487-99.

18. Gupta S, Singh TG, Baishnab S, Garg N, Kaur K, Satija S. Recent management of hemorrhoids: a pharmacological & surgical perspective. *Plant Archives*. 2020;20(1):3828-37.

19. Абдуллозода ДА, Сайфудинов ШШ, Холов АД. Современные технологии в хирургическом лечении хронического геморроя. *Здравоохранение Таджикистана*. 2020;(2):88-96.
20. Brown SR. Haemorrhoids: an update on management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017 Oct;8(10):141-7. doi: 10.1177/2040622317713957.
21. Cirocco WC. Reprint of: Why are hemorrhoids symptomatic? the pathophysiology and etiology of hemorrhoids. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2018 Dec;29(4):160-6.
22. Dekker L, Han-Geurts IJM, Grossi U, Gallo G, Veldkamp R. Is the Goligher classification a valid tool in clinical practice and research for hemorrhoidal disease? *Tech Coloproctol*. 2022 May;26(5):387-92. doi: 10.1007/s10151-022-02591-3.
23. Picciariello A, Tsarkov PV, Papagni V, Efetov S, Markaryan DR, Tulina I, et al. Classifications and clinical assessment of haemorrhoids: The proctologist's corner. *Rev Recent Clin Trials*. 2021;16(1):10-6. doi: 10.2174/1574887115666200312163940.
24. Rubbini M, Ascanelli S, Fabbian F. Hemorrhoidal disease: is it time for a new classification? *Int J Colorectal Dis*. 2018 Jun;33(6):831-3. doi: 10.1007/s00384-018-3060-4.
25. Кондратенко АП. Сучасні методики лікування гемороїдальної хвороби з використанням різних видів енергії (огляд літератури). *Укр. журн. хірургії*. 2018;37(2):68-73.
26. Мішалов ВГ, Шудрак АА, Цема ЄВ. Класифікація методів хірургічного лікування геморою. *Наук. Вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина*. 2010;(Вип 39):210-6.
27. Arora V, Agarwal S, Vashishtha V, Stanickzai H, Das S, Jindal, P, et al. Pathophysiological basis of hemorrhoidal treatment. *Current Medicine Research and Practice*. 2016;6(2):64-8.
28. Василюк СМ. Клінічна діагностика та вибір хірургічного методу лікування пацієнтів з хронічним гемороєм III-IV ступеня [дисертація]. (2021).

Івано-Франківськ: Івано-Франк. нац. мед. ун-т; 2021. 166 с.

29. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1564-72. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.058.

30. Altomare DF, Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Dec;14(17):2343-9. doi: 10.1517/14656566.2013.836181.

31. Шудрак АА, Цема БВ, Уманець ОІ. Патогенетичний аналіз сучасних методів лікування хронічного геморою. *Сучас. аспекти військ. Медицини*. 2012; (Вип 19):234-47.

32. Ноєс АД, Фелештинський ЯП, Пироговський ВЮ. Особливості хірургічного лікування анальної тріщини, поєднаної з хронічним гемороєм. *Шпит. хірургія. Журн. ім. Л. Я. Ковальчука*. 2021;(1):77-81.77-81. doi: 10.11603/2414-4533.2021.1.12026.

33. Sheikh P, Régnier C, Goron F, Salmat G. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. *J Comp Eff Res*. 2020 Dec;9(17):1219-32. doi: 10.2217/cer-2020-0159.

34. Андрієць ВС, Смовженко ВІ, Бацюн АС, Симоненко СО, Хмеляр ІВ, Лук'янчук ІП, та ін. Патогенетичне лікування анальної тріщини Патогенетичне лікування анальної тріщини. *Хірургія України*. 2017;(2):50-2.

35. Федірко АП, Колесник ВП. Порівняння ефективності консервативних і хірургічних методів лікування хронічних анальних тріщин. In: *Proceedings of the XIX International scientific and practical conference Innovative approaches to solving scientific problems*. 2023 May 16-19; Tokyo, Japan. Tokyo: International Science Group; 2023. p. 197-99.

36. Каніковський ОЄ, Осадчий АВ, Коцюра ОА, Томашевський АВ, Олексюк ОІ Особливості лікування тяжких форм гострого парапроктиту та некротичного фасциїту. *Клін. анатомія та оператив. хірургія*. 2019;18(3):60-4.

37. Лаврешин ПМ, Гобеджишвили ВК, Гобеджишвили ВВ, Жабина АВ. Лечение острого парапроктита. *Колопроктология*. 2016;(2 Прил):34.

38. Мамедов ММ, Мустафаева МФ. Новые подходы в хирургическом лечении острого парапроктита. Клін. хірургія. 2015;(2):20-1.

39. Мусин АИ, Костарев ИВ. Особенности тактики лечения острого парапроктита. Анналы хирургии. 2017; 22(2):81-7.

40. Bharucha AE, Cima RR. Anorectal diseases. In Timothy C. Wang MD, Michael Camilleri MD, Benjamin Lebwohl MD, Anna S. Lok MD, et al., eds. Yamada's Textbook of Gastroenterology; 2022. p. 1408-34

41. Жорняк О, Трофіменко Ю, Жорняк П, Буркот В, Крижановська А, Колодій С. Дослідження чутливості бактерій, виділених від хворих з гострим парапроктитом, до антибіотиків. Scientific Collection «InterConf». 2023;(Вип 142):367-9.

42. Березницький ЯС, Сулима ВП, Ярошенко КО, Маліновський СЛ. Застосування препарату "Ілон" для лікування хворих з приводу запальних проктологічних захворювань. Харк. хірург. шк. 2017;(1):100-2.

43. Олійник ІМ, Феденько СМ, Федоровська МІ. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ректальних лікарських засобів, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань. Фармацевт. часоп. 2018;(1):81-86. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8603>

44. Ткачова, ОВ, Овчаренко АЄ. Аналіз асортименту, економічної доступності та споживання протигеморойних засобів для місцевого застосування. В: Матеріали X наук.- практ. конф. Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку; 2018 Трав 21; Харків. Харків: НФаУ; 2018. с. 219-30.

45. Чобей СМ. Використання біофлаваноїдів у комплексному лікуванні геморою. Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина . 2015;(1):173-7.

46. Hua S. Physiological and pharmaceutical considerations for rectal drug formulations. Front Pharmacol. 2019 Oct 16;10:1196. doi: 10.3389/fphar.2019.01196.

47. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, редактори. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури: навч. посіб. Київ: Людмила; 2023. 372 с.

48. Компендіум. Лікарські препарати: довідник ЛЗ №1 в Україні [Інтернет]. [оновлено 2022 Листоп 11; цитовано 2023 Берез 12]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/>

49. Giannini I, Amato A, Basso L, Tricomi N, Marranci M, Pecorella G, et al. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Tech Coloproctol.* 2015 Jun;19(6):339-45. doi: 10.1007/s10151-015-1302-9.

50. Трембач ОІ, Хохленкова НВ. Перспективи використання ліпофільного екстракту нагідків лікарських у складі мазі ранозагоювальної дії. In: Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference Topical issues of science and practice; 2020 Nov 02-06; London, Great Britain. London; 2020. p. 560.

51. Ahmad T, Masoodi FA, Rather SA, Wani SM, Gull A. Supercritical fluid extraction: A review. *J Biol Chem Chron.* 2019;5(1):114-22.

52. Chemat F, Abert Vian M, Ravi HK, Khadhraoui B, Hilali S, Perino S, et al. Review of alternative solvents for green extraction of food and natural products: panorama, principles, applications and prospects. *Molecules.* 2019 Aug 19;24(16):3007. doi: 10.3390/molecules24163007.

53. Essien SO, Young B, Baroutian S. Recent advances in subcritical water and supercritical carbon dioxide extraction of bioactive compounds from plant materials. *Trends in Food Science & Technology.* 2020;97:156-69.

54. Del Valle JM, De la Fuente JC. Supercritical CO₂ extraction of oilseeds: review of kinetic and equilibrium models. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46(2):131-60. doi: 10.1080/10408390500526514..

55. Зайченко ГВ, Горчакова НО, Стрига ОА, Яковлева НЮ, Рубан ОІ. Аспекти фармакодинаміки та клінічної фармакології гіалуронової кислоти. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2017;(1):33-42.

56. Пушкарьов ЮМ, Заїка ОО. Властивості та використання гіалуронової кислоти. В: Тези доп. 54-ої конф. молодих дослідників ОНПУ-магістрантів Сучасні інформаційні технології та телекомунікаційні мережі; 2019; Одеса. Одеса: ОНПУ; 2019;(Вип 54). с. 45-6.

57. De Oliveira JD, Carvalho LS, Gomes AM, Queiroz LR, Magalhães BS, Parachin NS. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. *Microb Cell Fact.* 2016 Jul 1;15(1):119. doi: 10.1186/s12934-016-0517-4.

58. Sze JH, Brownlie JC, Love CA. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech.* 2016 Jun;6(1):67. doi: 10.1007/s13205-016-0379-9.

59. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic acid: redefining its role. *Cells.* 2020 Jul 21;9(7):1743. doi: 10.3390/cells9071743.

60. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.

61. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, et al, Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals. *Molecules.* 2021 Jul 22;26(15):4429. doi: 10.3390/molecules26154429.

62. Yasin A, Ren Y, Li J, Sheng Y, Cao C, Zhang K. Advances in hyaluronic acid for biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jul 4;10:910290. doi: 10.3389/fbioe.2022.910290.

63. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, Olekhnovich R, Uspenskaya M. Hyaluronic acid: The influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer. *Polymers (Basel).* 2020 Aug 11;12(8):1800. doi: 10.3390/polym12081800.

64. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol.* 2020 May 15;151:1012-29. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066.

65. Bayer IS. Hyaluronic acid and controlled release: A review. *Molecules.* 2020 Jun 6;25(11):2649. doi: 10.3390/molecules25112649.

66. Graça MFP, Miguel SP, Cabral CSD, Correia IJ. Hyaluronic acid-based wound dressings: A review. *Carbohydr Polym.* 2020 Aug 1;241:116364. doi:

10.1016/j.carbpol.2020.116364.

67. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд [Інтернет]. [оновлено 2023 Груд 01; цитовано 2023 Груд 10]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

68. Mesquita L, Galante J, Nunes R, Sarmiento B, Das Neves J. Pharmaceutical vehicles for vaginal and rectal administration of anti-HIV microbicide nanosystems. *Pharmaceutics*. 2019 Mar 26;11(3):145. doi: 10.3390/pharmaceutics11030145.

69. Слюсар ГВ, Передера РВ, Собчишина ТН. Роль глікозамінгліканів у патогенезі ранового процесу [Інтернет]. *Наук. вісн. ЛНУВМБТ ім. С.З. Ґжицького. Серія Ветеринар. науки*. 2016 Квіт 06 [cited 2023 Січ 24];18(1):148-53. Доступно: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/62>

70. Cortes H, Caballero-Florán IH, Mendoza-Muñoz N, Córdova-Villanueva EN, Escutia-Guadarrama L, et al. Hyaluronic acid in wound dressings. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020 Jun 25;66(4):191-8.

71. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 May;19(5):717-21. doi: 10.1007/s00192-007-0515-5.

72. Соколов ЮВ. Розробка та стандартизація субстанції та лікарської форми гіалуронідази, отриманої з *Staphylococcus aureus* № 318 [дисертація]: Харків: Держ. наук. центр лікар. засобів; 2008. 154 с.

73. Vlasenko IO, Davtian LL. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market. *Фармацевт. журн*. 2019;(1):9-19. doi: 0.32352/0367-3057.1.19.01.

74. Huang G, Huang H. Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery. *Drug Deliv*. 2018 Nov;25(1):766-72. doi: 10.1080/10717544.2018.1450910.

75. Tang BC, Dawson M, Lai SK, Wang YY, Suk JS, Yang M, et al. Biodegradable polymer nanoparticles that rapidly penetrate the human mucus barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 17;106(46):19268-73. doi: 10.1073/pnas.0905998106.

76. Yang H, Song L, Zou Y, Sun D, Wang L, Yu Z, et al. Role of hyaluronic

acids and potential as regenerative biomaterials in wound healing. *ACS Appl Bio Mater.* 2021 Jan 18;4(1):311-24. doi: 10.1021/acsabm.0c01364.

77. Гладух ЄВ, Рубан ОА, Сайко ІВ, Чуєшов ВІ, Ляпунова ОО. Промислова технологія лікарських засобів: баз. підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. (фармацевт. ф-тів) IV рівня акредитації. Харків: НФаУ; Оригінал; 2016. 632 с.

78. Томчук ВВ. Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів у формі супозиторій. В: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Запорізький фармацевтичний форум – 2022; 2022 Листопад 17-18; Запоріжжя. Запоріжжя;2022. с. 101.

79. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підґрунтя для обґрунтування їх складу. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023;4(1):168-73. doi: DOI: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-168.

80. Томчук ВВ. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023;4(2):114-8. doi: 10.847/ujmm.2023.2(4)-114.

81. Томчук ВВ, Голіук ОВ. Вивчення показників осмотичної активності супозиторних основ. В: Тези доп. наук.-практ. конф. молодих вчених Укр. військ.-мед. акад. Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді; 2023 Трав 18-19; Київ. Київ: УВМА; 2023. Ч. II. с. 73-5.

82. Томчук ВВ, Дроздова АО. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі супозиторіїв. В: Зб. наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні досягнення фармацевтичної технології, присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, 2023 Трав 10-11; Харків. Харків: НФаУ; 2023. с. 62-3.

83. Ashique S, Sandhu NK, Chawla V, Chawla PA. Targeted drug delivery: trends and perspectives. *Curr Drug Deliv.* 2021;18(10):1435-55. doi: 10.2174/1567201818666210609161301.

84. Baviskar P, Bedse A, Sadique S, Kunde V, Jaiswal S. Drug delivery on rectal absorption: Suppositories. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013;21(1):70-6.

85. Кугач, ВВ, Ржеусский СЭ. Влияние технологических факторов на качество суппозиториев. Вестн. фармации. 2016;(1): 21-7.

86. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;73:34-49. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.012.

87. Jiao Y, Xie S, Baseer A, Ud-Din F. Rectal administration of celecoxib liquid suppositories with enhanced bioavailability and safety in rats. *Curr Drug Deliv.* 2023;20(2):201-10. doi: 10.2174/1567201819666220513091015.

88. Мельник ГМ, Ярних ТГ, Герасимова ІВ, Рухмакова ОА. Вивчення стабільності песаріїв, призначених для підготовки родових шляхів перед пологами. *Фармацевт. журн.* 2021;76(3):33-40. doi: 10.32352/0367-3057.3.21.04.

89. Prasanna JL, Deepthi B, Rao NR. Rectal drug delivery: A promising route for enhancing drug absorption. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science.* 2012;2(4):143-9.

90. Purohit TJ, Hanning SM, Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharm Dev Technol.* 2018 Dec;23(10):942-52. doi: 10.1080/10837450.2018.1484766.

91. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian journal of pharmaceutical sciences.* 2014;9(6):304-16.

92. Gupta S, Kesarla R, Omri A. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems. *ISRN Pharm.* 2013 Dec 26;2013:848043. doi: 10.1155/2013/848043.

93. Maisel K, Chattopadhyay S, Moench T, Hendrix C, Cone R, Ensign LM, et al. Enema ion compositions for enhancing colorectal drug delivery. *J Control Release.* 2015 Jul 10;209:280-7. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.04.040.

94. Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S, Caramella CM. The role of particle size in drug release and absorption. In: Merkus H, Meesters G, eds. *Particulate Products. Particle Technology Series.* Cham: Springer; 2014. Vol 19. p. 323-41. doi: 10.1007/978-3-319-00714-4_11.

95. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm.* 2012;2012: 195727. doi: 10.5402/2012/195727.

96. Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Sep 1;305(5): G341-7. doi: 10.1152/ajpgi.00046.2013.

97. Hatton GB, Madla CM, Rabbie SC, Basit AW. All disease begins in the gut: Influence of gastrointestinal disorders and surgery on oral drug performance. *Int J Pharm.* 2018 Sep 5;548(1):408-22. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.054.

98. Hatton GB, Madla CM, Rabbie SC, Basit AW. Gut reaction: impact of systemic diseases on gastrointestinal physiology and drug absorption. *Drug Discov Today.* 2019 Feb;24(2):417-27. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.009.

99. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):681-9. doi: 10.3109/00365521.2014.898326.

100. Tomchuk V. Some aspects of the production technology of medicinal products in the form of suppositories. In: Chepurina A., Korz A., Vydyborets S, ... et al.; International Science Group. *Innovations in modern medicine and biology.* Boston: Primedia eLaunch; 2022. p.. 150-63.. doi: 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3.

101. Глущенко ОМ. Аналіз асортименту лікарських засобів для ректального застосування, що використовують для лікування проктологічних захворювань, в Україні. *Фармацевт. журн.* 2023;78(1):14-24. doi: 10.32352/0367-3057.1.23.02.

101. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: <https://doi.org/10.51847/EB13mZuG4W>. (Особистий внесок – проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів). https://shortened-link.com/1UVk9_37784f30.

102. Brown J, Haines S, Wilding IR. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Aug;11(4):685-91. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.00193.x.

103. D'souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016 Sep;13(9):1257-75. doi: 10.1080/17425247.2016.1182485.

104. Грошовий ТА, Блажко ІВ, Ширко АЮ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Порівняльний аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Фармацевт. часоп.* 2020;(4):40-6. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.4.11647>

105. Романіна ДМ, Бердей П, Гладішев ВВ, Лисянська ГП. Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості м. якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування. *Фармацевт. журн.* 2016;(5):37-42.

106. Joshi V, Yashaswini G, Acharya A, Bheemachari, Annegowda HV, Niraula B. Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug. *J Biotech.* 2019 Jul;9(7):248. doi: 10.1007/s13205-019-1769-6.

107. Liu Y, Wang X, Liu Y, Di X. Thermosensitive In Situ Gel Based on Solid Dispersion for Rectal Delivery of Ibuprofen. *AAPS PharmSciTech.* 2018 Jan;19(1):338-47. doi: 10.1208/s12249-017-0839-5.

108. Maqbool A, Mishra MK, Pathak S, Kesharwani A, Kesharwani A. Semisolid dosage forms manufacturing: Tools, critical process parameters, strategies, optimization, and recent advances. *Ind. Am. J. Pharm. Res.* 2017;(7):882-93.

109. Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. *Державна Фармакопея України: в 3 т.. 2-е вид* Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лікар. засобів; 2014;3. 732 с.

110. Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр *Державна Фармакопея України. 1-е вид.* Харків: РІРЕГ; 2001. 450 с.

111. Watson J, Siobhan Cogan L, eds. *Pharmacy Practice: Pharmacy Practice E-Book 6th ed.* Elsevier Health Sciences; 2019. Chapter 22. Winfield AJ.

Suppositories and pessaries; p. 170-6.

112. Безугла ОП, Ляпунов МО, Столпер ЮМ, Ляпунов ОМ. Дослідження гідрофільних супозиторних основ. В: Матеріали Міжнар. Internet-конф. Modern chemistry of medicines [Інтернет]. 2023 Трав 18; Харків. Харків. : НФаУ, 2023 [цитовано 2023 Груд 12]; с. 112-3. Доступно: - <https://drive.google.com/file/d/147icDZVWg6qtn2ljeJsf1ZrCNbt1NOT6/view>.

113. British Pharmacopoeia: 2009. London: The Stationery Office, 2009. – 10952 p.

114. European Pharmacopoeia: 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007. – 9568 p.

115. Перцев ІМ, ред. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки; 2016. 720 с.

116. Рухмакова ОА, Ярних ТГ, Ланцберг Н Г. Вибір оптимального складу супозиторної основи з використанням дисперсійного аналізу. Фармаком. 2014;(4):56-61.

117. Kumar A, Kolay A, Havelikar U. Modern aspects of suppositories: A review. European Journal of Pharmaceutical Research. 2023 Aug;(4):23-29. doi: <http://dx.doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.4.68>.

118. Havaladar VD, Yadav AV, Dias RJ, Mali KK, Ghorpade VS, Salunkhe NH. Rectal suppository as an effective alternative for oral administration. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2015;8(6):759-66. doi: 10.5958/0974-360X.2015.00122.5.

119. Havaladar VD, Yadav AV, Dias RJ, Mali KK, Survase AB, Ghorpade VS, et al. Screening of suppository bases for rectal delivery of carbamazepine. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2017;10(8):2697-2703. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00479.6.

120. Hermann J, Hermann TW. Bioavailability of drugs from suppositories in clinical practice after 1995. Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research. 2020;77(3):417-21.

121. Melnyk G, Yarnykh T, Herasymova I. Analytical review of the modern range of suppository bases. *Syst. Rev. Pharm.* 2020;11(4):503-8. doi: 10.31838/srp.2020.4.76.

122. Малецька ЗВ, Давтян ЛЛ, Загорій ВА. Теоретико-експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин для супозиторіїв. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика: 2017;(Вип. 28):458-64

123. Ozkan CK, Esim O, Savaser A, Ozkan Y. An overview of excipients classification and their use in pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Analysis.* 2021;17(3):360-74.

124. Shi Y, Xue J, Sang Y, Xu X, Shang Q. Insulin-loaded hydroxypropyl methyl cellulose-co-polyacrylamide-co-methacrylic acid hydrogels used as rectal suppositories to regulate the blood glucose of diabetic rats. *Int J Biol Macromol.* 2019 Jan;121: 1346-53. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.044.

125. Редькіна ЄА, Гладишев ВВ, Бурлака БС, Печин ІЛ. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв. *Акт. питання фармацевт. і мед. науки та практики.* 2018;11(2):185-9.

126. Misra A, Shahiwala A, eds. *Applications of Polymers in Drug Delivery.* Elsevier; 2020. Chapter 9. Sutra N, Mahajan A, Misra A. Polymers in rectal drug delivery; p. 263-80. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819659-5.00009-4>.

127. Allen LV Jr. Basics of compounding: excipients used in nonsterile compounding, Part 10: Rectal suppository bases. *Int J Pharm Compd.* 2021 Jul-Aug;25(4):304-9.

128. Салова ВГ, Козлова ЖМ, Одинцова ЕБ. Разработка оптимального состава дифильных композиций эмульсионного типа для суппозитория с фитоэкстрактами. *Хим.-фармацевт. журн.* 2018;52(12):34-8.

129. Fakhar-Ud-Din, Khan GM. Development and characterisation of levosulpiride-loaded suppositories with improved bioavailability in vivo. *Pharm Dev Technol.* 2019 Jan;24(1):63-9. doi: 10.1080/10837450.2017.1419256.

130. Kamel R, Basha M, Abd El-Alim SH. Development of a novel vesicular system using a binary mixture of sorbitan monostearate and polyethylene glycol fatty acid esters for rectal delivery of rutin. *J Liposome Res.* 2013 Mar;23(1):28-36. doi: 10.3109/08982104.2012.727422.
131. Salova VG, Kozlova ZM, Odintsova EB. Development of the optimal diphilic emulsion compositions for phytoextract suppositories. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;52(12), 996-1000.
132. Mohamed DF, Mahmoud OA, Mohamed FA. Preparation and evaluation of Ketotifen suppositories. *J. Adv. Biomed. & Pharm. Sci.* 2020;3:10-22.
133. Szulc-Musioł B, Bułaś L, Dolińska B. Effect of selected surfactants on kinetics of meloxicam release from rectal suppositories. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019 Nov/Dec;81(6):1116-21.
134. Din FU, Mustapha O, Kim DW, Rashid R, Park JH, Choi JY, et al. Novel dual-reverse thermosensitive solid lipid nanoparticle-loaded hydrogel for rectal administration of flurbiprofen with improved bioavailability and reduced initial burst effect. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Aug; 94:64-72. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.019.
135. Ali M. A review on bi-layered suppositories. *Eur J Sci Res.* 2017;146(1):45-54.
136. Salatin S, Tarzamani M, Farjami A, Jelvehgari M. Development and characterization of a novel mucoadhesive sol-gel suppository of sumatriptan: design, optimization, in vitro and ex vivo evaluation for rectal drug delivery. *Ther Deliv.* 2022 Feb;13(2):95-108. doi: 10.4155/tde-2021-0069.
137. Xu J, Tam M, Samaei S, Lerouge S, Barralet J, Stevenson MM, et al. Mucoadhesive chitosan hydrogels as rectal drug delivery vessels to treat ulcerative colitis. *Acta Biomater.* 2017 Jan 15;48: 247-57. doi: 10.1016/j.actbio.2016.10.026.
138. Ye X, Yin H, Lu Y, Zhang H, Wang H. Evaluation of hydrogel suppositories for delivery of 5-aminolevulinic acid and hematoporphyrin monomethyl ether to rectal tumors. *Molecules.* 2016 Oct 12;21(10):1347. doi: 10.3390/molecules21101347.
139. Barakat NS. In vitro and in vivo characteristics of a thermogelling rectal

delivery system of etodolac. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(3):724-31. doi: 10.1208/s12249-009-9261-y.

140. Ivanova NA, Trapani A, Franco CD, Mandracchia D, Trapani G, Franchini C, et al. In vitro and ex vivo studies on diltiazem hydrochloride-loaded microsponges in rectal gels for chronic anal fissures treatment. *Int J Pharm*. 2019 Feb 25;557: 53-65. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.039.

141. Al-Joufi F, Elmowafy M, Alruwaili NK, Alharbi KS, Shalaby K, Alsharari SD, et al. Mucoadhesive In situ rectal gel loaded with rifampicin: strategy to improve bioavailability and alleviate liver toxicity. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 5;13(3):336. doi: 10.3390/pharmaceutics13030336..

142. Salman ZD, Alhamdany AT, Yousif NZ. An innovative mucoadhesive thermosensitive in situ gelling liquid suppository of metoclopramide hydrochloride for treatment of nausea and vomiting associated with diseases. *Indian J Pharm Sci* 2020;82(4):650-64.

143. Bialik M, Kuras M, Sobczak M, Oledzka E. Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *Int J Mol Sci*. 2021 May 23;22(11):5500. doi: 10.3390/ijms22115500.

144. Akl MA, Ismael HR, Abd Allah FI, Kassem AA, Samy AM. Tolmetin sodium-loaded thermosensitive mucoadhesive liquid suppositories for rectal delivery; strategy to overcome oral delivery drawbacks. *Drug Dev Ind Pharm*. 2019 Feb;45(2):252-64. doi: 10.1080/03639045.2018.1534858.

145. Нагорная НА, Гладышев ВВ, Нагорный ВВ, Бурлака БС. О влиянии вида носителя и поверхностно активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозиторий. *Акт. питания фармацевт. і мед. науки та практики*. 2013;(2):30-2.

146. Дякон ІВ, Стадницька НС, Новіков ВП. Особливості вибору емульгаторів при створенні нових лікарських засобів. В: *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: зб. наук. праць*. Харків: НФаУ; 2017 (Вип 3):96-8.

147. Lo YL, Lin Y, Lin HR. Evaluation of epirubicin in thermogelling and

bioadhesive liquid and solid suppository formulations for rectal administration. *Int J Mol Sci.* 2013 Dec 31;15(1):342-60. doi: 10.3390/ijms15010342.

148. Лич І, Волошина І, Пекло А. Ліпосоми як засоби адресної доставки лікарських засобів. *Ukrainian Food Journal.* 2013;2(3):374-83.

149. Yeo WH, Ramasamy T, Kim DW, Cho HJ, Kim YI, Cho KH, et al. Docetaxel-loaded thermosensitive liquid suppository: optimization of rheological properties. *Arch Pharm Res.* 2013 Dec;36(12):1480-6. doi: 10.1007/s12272-013-0175-6.

150. Ham AS, Buckheit RW Jr. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Ther Deliv.* 2017 Aug;8(9):805-17. doi: 10.4155/tde-2017-0056.

151. Hare JJ, Lammers T, Ashford MB, Puri S, Storm G, Barry ST. Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Jan 1;108: 25-38. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.025.

152. Lin HR, Tseng CC, Lin YJ, Ling MH. A novel in-situ-gelling liquid suppository for site-targeting delivery of anti-colorectal cancer drugs. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2012;23(6):807-22. doi: 10.1163/092050611X560861.

153. Matsumoto A, Murakami K, Watanabe C, Murakami M. Improved systemic delivery of insulin by condensed drug loading in a dimpled suppository. *Drug Discov Ther.* 2017;11(6):293-9. doi: 10.5582/ddt.2017.01072.

154. Cherniakov I, Domb AJ, Hoffman A. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015 Jul;12(7):1121-33. doi: 10.1517/17425247.2015.999038.

155. Isimi CY, John-Africa LB, Ekere KE, Olayemi OJ, Aremu OI, Emeje MO. Formulation, evaluation and anti-hemorrhoidal activity of suppositories containing *Moringa oleifera* lam. seed oil. *Acta Pharm Sci.* 2021;59(1):113-31. doi: 10.23893/1307-2080.APS.05907.

156. Din FU, Choi JY, Kim DW, Mustapha O, Kim DS, Thapa RK, et al. Irinotecan-encapsulated double-reverse thermosensitive nanocarrier system for rectal

administration. *Drug Deliv.* 2017 Nov;24(1):502-10. doi: 10.1080/10717544.2016.1272651.

157. Kauss T, Gaubert A, Tabaran L, Tonelli G, Phoeung T, Langlois MH, et al. Development of rectal self-emulsifying suspension of a moisture-labile water-soluble drug. *Int J Pharm.* 2018 Jan 30;536(1):283-91. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.067.

158. Dash R, Sahoo RN, Nandi S, Swain R, Mallick S. Sustained release bioadhesive suppository formulation for systemic delivery of ornidazole: in-silico docking study. *Indian Journal of Pharmaceutical Education & Research* 2019;53(Suppl):S580-6.

159. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A., Snizhynskyi S, Prystupiuk L., Davtian L., Drozdova A. Current trends in the development of the pharmaceutical market in Ukraine. *Pharmacophore*, 14(4) 2023, P. 64-67. <https://doi.org/10.51847/ckKmTd2Lm8>

160. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд [Інтернет]. [оновлено 2023 Груд 01; цитовано 2023 Груд 15]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

161. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 2. 724 с.

162. European Pharmacopoeia Commission. *European pharmacopoeia: supplement 6.0. 6th ed.* Strasbourg: Council of Europe; European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare [EDQM], 2009. 3223 p

163. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 1. 1128 с.

164. Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр.

Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків: РІРЕГ;2001. 556 с.

165. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007. [Чинний від 2009-01-01]. Київ: Держспоживстандарт України; 2008. 7 с. (Національний стандарт України).

166. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лікар. засобів; 2008; Доп. 2. 620 с.

167. Chinna Reddy P, Chaitanya KS, Madhusudan Rao Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. Daru. 2011;19(6):385-403.

168. Harding SE. Trends in muco-adhesive analysis. Trends in Food Science & Technology. 2006;17(5):255-62.

169. Колеснікова ОВ. Взаємозв'язок функціональної активності кишківника з його мікрофлорою в пацієнтів із метаболічно-асоційованими захворюваннями. Практикуючий лікар. 2019;(1):41-9.

170. Про лікарські засоби: закон України від 04.04.96 р. № 124/96-вр (із змінами) [Інтернет]. [оновлено 2023 Листоп 05; цитовано 2023 Груд 20]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.

171. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень: наказ МОЗ України від 16.08.96 р. № 259 [Інтернет]. [оновлено 2001 Листоп 01; цитовано 2022 Листоп 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0640-96#Text>.

172. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 [Інтернет]. [оновлено 2010 Берез 21; цитовано 2023 Лют 11]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053->

173. Стефанов О, Бухтіарова Т, Коваленко В, Соловійов А, Бондаренко Л, Шаяхметова Г, розроб Настанови. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 [Інтернет]. Київ: МОЗ України;

2012 [оновлено 2012 Лют 10; цитовано 2023 Груд 14]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>

174. European Commission. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Off. J. Eur. Union. 2010;50:33-79

175. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe [Internet], Strasbourg; 1986. 53 p. [cited 2023 Jan 5]. Available from: [file:///D:/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%B7%D0%BA%D0%B8/CETS_123.docx%20\(1\).pdf](file:///D:/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%B7%D0%BA%D0%B8/CETS_123.docx%20(1).pdf).

176. Резніков ОГ, Соловійов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рек, Київ: Інститут фармакології і токсикології АМН України, Державний фармакологічний центр МОЗ України; 2006 28 с.

177. Стефанов ОВ, ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. Київ: Авіцена; 2001. 528 с.

178. Губська ОЮ. Запальні захворювання кишківника – сучасні підходи до діагностики та лікування в клінічній практиці лікарів-інтерністів: навч. посіб. ... Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2019. 55 с.

179. Степанов ЮМ, Скірта ІЮ, Петішко ОП. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. Гастроентерологія. 2017;51(2):97-105.

180. Давтян ЛЛ, Шматенко ОП, Тарасенко ВО, Власенко ОМ, Осьодло ІВ, Орлова НМ Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і СО2 екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці. Фармацевт. журнал. 2018;(5-6):80-9. doi:10.32352/0367-3057.5-6.18.6.

181. Ващук ВА. Розробка складу та технології стоматологічного гелю з екстрактами ромашки та шавлії лікарської {автореферат}. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 2014. 22 с.

182. Tomchuk V. Some aspects of the production technology of medicinal products in the form of suppositories. Innovations in modern medicine and biology: collective monograph / Chepurna A., Korz A., Vyduborets S. – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022. 267 p. P. 150 – 164. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

183. Томчук В.В. Оцінка якості супозиторіїв. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(3 Дод Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 04-05):):119-2.

184. Song Y, Chen H, Yang F, Zeng Y, He Y, Huang H. Transanal hemorrhoidal dearterialization versus stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: A PRISMA-compliant updated meta-analysis of randomized control trials. Medicine (Baltimore). 2018 Jul;97(29):e11502. doi: 10.1097/MD.00000000000011502.

185. Гладышев ВВ, редактор. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств: учеб. для студентов фармацевт.. фак. Днепропетровск: Экономика; 2014. 375 с.

186. Томчук ВВ. Вивчення фізико-хімічних властивостей гелю ректального Український журнал військової медицини. 4; 2023; (4), С. 146-4. DOI:10.46847/ujmm.2023.4(4)-146.

187. Тихонов ОІ, редактор. Біофармація: підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. фак-тів. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Харків: НФАУ: Золоті сторінки; 2010. 238 с.

188. Кухтенко ГП., Попова ТВ., Гладух ЕВ., Кухтенко АС. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики Запорож. мед. журн. 2020;22(3):431-6: doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204960.

ДОДАТКИ

Додаток А

18 ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ			
В КОДИК <input type="checkbox"/>			
(21) Номер заявки:	a202305491	(51) МПК:	A61K 9/02 (2006.01), A61K 31/245 (2006.01), A61K 36/28 (2006.01), A61K 31/728 (2006.01), A61K 8/92 (2006.01), A61P 9/14 (2006.01)
(22) Дата подання заявки:	16.11.2023	(71) Ім'я або повне найменування заявника (ів):	ТОМЧУК ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ (UA); ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА (UA); ТАРАСЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА (UA)
		(72) Винахідник:	Томчук Володимир Володимирович (UA); Дроздова Анна Олександрівна (UA); Тарасенко Вікторія Олександрівна (UA)
(41) Опубліковано	28.02.2024, бюл. № 9		BEPATeK... <input type="checkbox"/>
19 АНТИТІЛА			
В КОДИК <input type="checkbox"/>			

Додаток Б₁

ЗАТВЕРДЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Західного регіону
полковник медичної служби
Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ
«14» листопада 2023 року

АКТ**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «АГР-супозиторії» відповідає показникам якості.


Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Західного регіону
з медичного постачання
полковник медичної служби



Оксана МАГАЛЬ

Додаток Б₂

ЗАТВЕРЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Південного регіону
полковник медичної служби
Роман КАЛЬЧУК
2023 року

**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготворення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «АГР-супозиторії» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
з медичного постачання
полковник медичної служби



Андрій ДЯДІЧКІН

Додаток Б₃

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру
“Головний військовий клінічний госпіталь”
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК
« 12 » червня 2018 року

**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «АГР-супозиторії» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру
“Головний військовий клінічний госпіталь” з медичного постачання
полковник медичної служби

Руслан ПРИГУЛА

Додаток Б₄

ЗАТВЕРДЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Західного регіону
полковник медичної служби
Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ
«14» листопада 2023 року

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
«АГР-супозиторії» для зовнішнього застосування

Склад (на 1 супозиторії):

ПЕГ 1500	2,55
Емульгатор №1	0,15
Твердий жир	0,3
Бензокаїн	0,1
Гіалуронова кислота	0,005
СО2 екстракт ромашки	0,3

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національного університету охорони здоров'я
імені П.Л. Шупика
д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
аспірант кафедри Володимир ТОМЧУК

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в

Продовження Додатку Б₄

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі кріогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

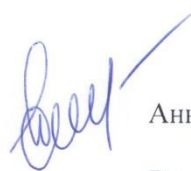
При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор
аспірант

Анна ДРОЗДОВА

Володимир ТОМЧУК

Додаток Б₅

ЗАТВЕРДЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Південного регіону
полковник медичної служби
Роман КАЛЬЧУК
«12» _____ 2023 року

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу «АГР-супозиторії» для зовнішнього застосування

Склад (на 1 супозиторії):

ПЕГ 1500	2,55
Емульгатор №1	0,15
Твердий жир	0,3
Бензокаїн	0,1
Гіалуронова кислота	0,005
СО2 екстракт ромашки	0,3

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національного університету охорони здоров'я
імені П.Л. Шупика
д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
аспірант кафедри Володимир ТОМЧУК

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в

Продовження Додатку Б₅

масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
<i>Протисана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

аспірант




Анна ДРОЗДОВА

Володимир ТОМЧУК

Додаток Б₆

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру
“Головний військовий клінічний госпіталь”
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 12 » _____ 20 _____ року



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
«АГР-супозиторії» для зовнішнього застосування

Склад (на 1 супозиторії):

ПЕГ 1500	2,55
Емульгатор №1	0,15
Твердий жир	0,3
Бензокаїн	0,1
Гіалуронова кислота	0,005
СО2 екстракт ромашки	0,3

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національного університету охорони здоров'я
імені П.Л. Шупика
д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
аспірант кафедри Володимир ТОМЧУК

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Б₆

масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 0,1	+/- 20
Від 0,1 до 0,2	+/- 15
Від 0,2 до 0,3	+/- 12
Від 0,3 до 0,5	+/- 10
Від 0,5 до 0,8	+/- 8
Від 0,8 до 1,0	+/- 7
Від 1,0 до 2,0	+/- 6
Від 2,0 до 10,0	+/- 5
Понад 10,0	+/- 3

Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм	
<i>Прописана маса, г</i>	<i>Відхилення, %</i>
До 5	+/- 15
Від 5 до 10	+/- 10
Від 10 до 20	+/- 8
Від 20 до 30	+/- 7
Від 30 до 50	+/- 5
Від 50 до 100	+/- 3
Понад 100	+/- 2

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничій санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

аспірант

Анна ДРОЗДОВА

Володимир ТОМЧУК

Додаток Б₇

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ПАТ

«ХФЗ «Червона Зірка»

Грушев І. В.

20 24 р.



ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ

(проект)

на виробництво «АГР-супозиторії»

ТПР 64-2024
(чинний разом з ДВД)Термін дії до «15» 01 2029р.

Регламент є власністю ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»
і не може бути повністю або частково відтворений,
поширений без дозволу ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

Додаток Б₈



АКТ АПРОБАЦІЇ проєкту технологічного регламенту на виробництво «АГР-супозиторії»

На базі ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» (м. Харків) в умовах дільниці виробництва цеху м'яких лікарських форм проведено апробацію проєкту технологічного регламенту на виробництво «АГР-супозиторії» та отримано дослідну серію лікарського засобу «АГР-супозиторії».

Запропоновані розробниками технологічний процес та контроль критичний стадії «АГР-супозиторії» відтворюються у промислових умовах дільниці цеху ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка».

Лікарський засіб «АГР-супозиторії» є продуктом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика під керівництвом проф. А. О. Дроздової (аспірант – Томчук В.В.).

Начальник ВКЯ
 д. фарм.н., професор
 аспірант кафедри

Світлана БАНТЮКОВА
 Анна ДРОЗДОВА
 Володимир ТОМЧУК

Додаток В₁

ЗАТВЕРДЖЕНО
Перший проректор НУОЗ України
імені П. Л. Шупика
член-кор. НАМН України
проф. Юрій ВДОВИЧЕНКО
«29» _____ 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університетохорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1. Томчук ВВ. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. Український журнал військової медицини. 2; 2023; (4), С. 114-118. (DOI –10.46847/ujmm.2023.2(4)-114).
 - 3.2. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підгрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173. (DOI–10.46847/ujmm.2023.1(4)-168).
 - 3.3. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: DOI–10.51847/EBl3mZuG4W
4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** «___» _____ 20 року.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України
імені П. Л. Шупика
доктор фармацевтичних наук, професор
«29» _____ 2023 року

Лена ДАВТЯН

Додаток В₂

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

«11» листопада 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.

3. Джерела інформації:

3.1. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: (DOI–10.51847/EB13mZuG4W) (Особистий внесок – проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів). https://shortened-link.com/1UVk9_37784f30.

3.2. Томчук В.В. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. Український журнал військової медицини. 2; 2023; (4), С. 114-118. (DOI –10.46847/ujmm.2023.2(4)-114.

3.3. Томчук В.В., Дроздова А.О. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі супозиторіїв: Тези доп. X Міжнародній наук.-практ. Конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, С. 62-63.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** «11» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії, протокол № 15 від 17.11.2023 р.

«11» червня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

ТВО начальника кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олександр ШИМАТЕНКО

Додаток В₃

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Проректор Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут» з науково-
педагогічної роботи, професор

Олександр ТРУШ

«29» листопада 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університетохорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.

3. Джерела інформації:

3.1. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: DOI-10.51847/EB13mZuG4W

3.2. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підгрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173. (DOI-10.46847/ujmm.2023.1(4)-168.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри загальної фармації Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

5. **Термін впровадження:** «29» листопада 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної фармації
Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут», доцент
«29» листопада 2023 року

Ігор ГРУБНИК

Додаток В₄

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Одеського національного медичного
університету
Валерій ЗАПОРОЖАН

Маш
«29» листопада 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університетохорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.

3. Джерела інформації:

3.1. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8: DOI-10.51847/EB13mZuG4W .

3.2. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підґрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173. (DOI-10.46847/ujmm.2023.1(4)-168.

3.3. Томчук В.В., Дроздова А.О. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі супозиторіїв: Тези доп.Х Міжнародний наук.-практ. Конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, С. 62-63

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «30» травня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри організації та економіки фармації
з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

Ліана

Ліана УНГУРЯН

«29» листопада 2023 року

Додаток В₅

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНІНКО
«04» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук В.В.

3. Джерела інформації:

3.1. Tomchuk V. Some aspects of the production technology of medicinal products in the form of suppositories. Innovations in modern medicine and biology: collective monograph / Shepurna A., Korz A., Vydyborets S. et al. *International Science Group*. Boston : Primedia eLaunch, 2022. 267 p. P. 150 – 164. Available at : DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.3

3.2. Томчук В.В. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підґрунтя для обґрунтування їх складу. *Український журнал військової медицини*. 2023. №1 (4), С. 168-173. (DOI–10.46847/ujmm.2023.1(4)□168.

3.3. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури / за редакцією О.П. Шматенко, Р.С. Коритнюк, Л.Л. Давтян. Київ : «Видавництво Людмила». 2023. 372 с.

4. Впроваджено: У навчальний та науковий процес кафедри технології ліків і біофармації при вивченні тем з промислової технології лікарських засобів - «Лікарські засоби для ректального застосування» та «М'які лікарські засоби для наскірнього застосування».

5. Термін впровадження: 2022-2023 н.р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.		

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького



Катерина ВАЩЕНКО

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, д. фарм. н., професор



Світлана БІЛОУС

Додаток В₆

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

Олег ДАВИДЧАК

12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.

3. Джерела інформації:

3.1. Ostashchenko T., Lutska A., Tomchuk V., Koval A., Tarasenko V. Medical and Pharmaceutical Care of the Wounded and Injured Arch Pharm Pract. 2023;14(1):92-8.

3.2. Томчук В.В. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підґрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173.

3.3. Томчук В.В., Дроздова А.О. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі супозиторіїв: Тези доп. X Міжнародній наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, С. 62-63

4. **Впроваджено** для використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Аптечна технологія ліків» для студентів 3 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

5. **Термін впровадження** з 04.09.2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук, професор
«07» липень 2023 року

 Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток В₇

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор

Вадим ВІЗІР

«29» листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Томчук ВВ.

3. Джерела інформації:

3.1. Томчук ВВ. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. Український журнал військової медицини. 2; 2023; (4), С. 114-118. (DOI –10.46847/ujmm.2023.2(4) - 114.

3.2. Томчук ВВ. Показник осмотичної активності супозиторних основ як підгрунтя для обґрунтування їх складу. Український журнал військової медицини. 1; 2023; (4), С. 168-173. (DOI–10.46847/ujmm.2023.1(4) - 168.

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «30» жовтня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.		

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

«29» листопада 2023 року

Віталій ГЛАДИШЕВ

Додаток Г

Таблиця Г

АФІ та допоміжні речовини у складі ЛЗ групи С05А

№з/ п	АФІ			Допоміжні речовини		
	супозиторії	мазь	крем	супозиторії	мазь	крем
1	2	3	4	5	6	7
1	гепарину натрію+ преднізолону ацетат+ полідоканол			тригліцериди середнього ланцюга кремнію діоксид колоїдний безводний твердий жир гліцеролтристеарат		
2	бензокаїн			масло какао, крохмаль кукурудзяний, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216).		
3	Трибенозид+ лідокаїну основи			твердий жир №2 (Вітепсол Е 85), твердий жир №2 (Вітепсол W35)		
4	фенілефрину гідрохлорид			масло какао метилпарагідроксибензоат (Е 218) пропілпарагідроксибензоат (Е 216), крохмаль кукурудзяний		
5	беладони екстракт густий			фенол, твердий жир		
6	гідрокортизону ацетат, цинку сульфату моногідрат			метилпарагідроксибензоат (Е 218) пропілпарагідроксибензоат (Е 216), кальцій гідрофосфат, масло какао, магнію стеарат		
7	Бензокаїн+екстракту суцвітної ромашки ліка-рської густого+екстракту коріння беладони густого+екстракту складного густого з трави рокитника +ко-ри каштану кінського +кореневища перстачу прямостоячого+ трави деревію +			гліцерин, твердий жир		
8	флавоноїди екстракту коров'ячої (діосмін, гесперидин)			твердий жир (суміш тригліцеридів, дигліцеридів та моногліцеридів вищих жирних кислот рослинного походження, лідокаїн)		
9	натрієва сіль гіалуронової кислоти+ олійний екстракт нагідок+ ефірна олія чайного дерева+ олійний екстракт центели азійської+ олійний екстракт алое вера			напівсинтетичні гліцериди		
10	хтіол			твердий жир		
11	бензокаїн, вісмуту субгалат цинку оксид, ментол			Поліетиленоксид 1500 поліетиленоксид 400		
12	фенольний гідрофобний препарат прополісу			Диметилсульф-оксид, пропілен-гліколь, твердий жир		
13	жир (масло) печінки акули+ екстракт ігли-ці+екстракт кінського каштана			метилпарабен, пропілпарабен, твердий жир		
14	стандартизованої суспензії культури бактерій			твердий жир, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована		
15	екстракт беладони густого+ хтаммол			жир твердий		

Продовження табл. Г

16	олійний екстракт насіння гарбуза олійний+екстракт центели азійської+олійний екстракт босвелії+ олійний екстракт цмину+ ефірна олія чайного дерева+ вітамін Е-ацетат+ натрієва сіл гіалуронової кислоти			напівсинтетичні гліцериди,		
17	екстракт календули, екстракт ромашки, екстракт гамамелісу			Сукральфат, какао масло, ланолін (рослинного походження)		
18	Порошок соку листя алое Barbadosis+ Екстракт листя погостемону Cablin+ Екстракт герані Thunbergii			Тригліцериди		
19	Буфксамаку+вісмуту субгалату+лідокану гідрохлориду моногідрату			титану діоксид (Е 171) твердий жир		
20	Дилтіазем+Метилурацил+Лідокаїн			Ланолін; твердий жир		
21	екстракт коренів калгану + екстракт трави деревію + екстракт листя евкаліпта + екстракт календули (карофілен)			олія какао		
22		Преднизолон капронат +Лідокаїн+Декспантенол				
23		Іхтіол			ПЕГ400, ПЕГ1500.	
24 25		Іхтіол			парафин белый мягкий	
26		Іхтіол			парафин белый мягкий, глицерин.	
27		Нифедипин+ Лідокаїн-на гідро-хлорид				
28		Липополисахариди кишечных палочек различных штаммов			ланолин, парафин желтый мягкий	
29		Липополисахариди кишечных палочек различных штаммов+ Гідрокортизон			ланолин, парафин желтый мягкий	
30		Сульфанилами д+ камфоры рацемической			бутилгидрокситолуол (Е 321), бутилгидроксизол (Е 320), парафин белый мягкий, жир свиной топленый	
31			Трибенезид+ Лідокаїна гідрохлорид			
32		преднизолон ацетата +лидокаїна гідрохлорид + декспантенол			пропилпарабен (Е 216), метилпарабен (Е 218) полисорбат 60 минеральное М.А. сло, полиэтилен- гликоля стеарат спирт цетостеари- ловый, глицерин пропиленгликоль, триглицериды се- редней цепи, ди- метикон, кислота стеариновая, вода	

Продовження табл. Г

33		Гепарин+ Преднизолон+ Полидо-канол			парафин, масло минеральное, ланолин, крем-ний диоксид коллоидный безводный	
34		Фенилэфрина гидрохлорид				
35			Флуокортолона пива-лат+ Лідо- каїна гідро- хлорида моногідрат			полісорбат 60, сорбитанстеарат, спирт цетостеариловий, масло мінеральне, парафин білий м'який, динатрія едетат, натрія дигідрофосфат дигідрат, натрія гідрофосфат додекагідрат, спирт бензиловий, вода очищена

Додаток Д₁Таблиця Д₁

Вивчення фізико-хімічних властивостей ЛЗ під умовною назвою «БГР-гель» в тубах алюмінієвих по 30,0 г протягом терміну зберігання

Серія	Термін зберігання	Опис	Вміст		В'язкість (Пас) при швидкості зсуву 10 об/с	рН розчину гелю	10% Маса вмісту	Мікробіологічна чистота
			кількісний	якісний				
		Однорідна, гелеподібна маса, з прозора з зеленуватим відтінком, без механічних включень та пухирів повітря	Бензокаїн: 0,95мг-1,05мг	час утримування основного піку бензокаїну має відповідати часу утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння. Метод рідинної хроматографії	80-120	6,5 – 7,5	маса вмісту кожної туби 28,80 г - 31,20 г	В 1 г загальне число аеробних (ТАМС) не >10 КУО. Загальне число дріжджових плісневих грибів (ТУМС) не >10 КУО. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> і <i>S. aureus</i> .
			СО ₂ екстракт ромашки: 2,85 мг-3,15 мг.	час утримування піку хамзулену має співпадати з часом утримування піку хамзулену на хроматограмі розчину порівняння та розчину екстракту				
			Гіаууронова кислота: 1,9мг-2,1мг	час утримування основного піку гіаууронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіаууронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння методом рідинної хроматографії				

Продовження Додатку Д₁Продовження табл. Д₁

170921	0 міс (поч)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	101	6,9	30,4	Відповідає
	3 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	101	6,9	30,1	Відповідає
	6 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	104	6,9	29,8	Відповідає
	9 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	98	6,9	30,0	Відповідає
	12 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	102	6,9	30,2	Відповідає
	18 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	107	6,9	30,1	Відповідає
	24 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	101	7,0	30,2	Відповідає
	27 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	100	6,9	30,3	Відповідає

Додаток Д₂Таблиця Д₂

Вивчення фізико-хімічних властивостей ЛЗ під умовною назвою «БГР-гель» в тубах алюмінієвих по 30,0 г протягом терміну зберігання

Серія	Термін зберігання	Опис	Вміст		В'язкість (Пас) при швидкості зсуву 10 об/с	рН 10% розчину гелю	Маса вмісту	Мікробіологічна чистота
			кількісний	якісний				
		Однорідна, гелеподібна маса, прозора з зеленуватим відтінком, без механічних включень та пухирів повітря	Бензокаїн: 0,95мг-1,05мг	час утримування основного піку бензокаїну відповідає часу утримування основного піку на хроматограмі розчину порівняння. Метод рідинної хроматографії	80-120	6,5 – 7,5	маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г - 31,20 г	
			СО ₂ екстракт ромашки: 2,85 мг-3,15 мг.	час утримування піку хамзулену співпадає із часом утримування піку хамзулену в хроматограмах розчин порівняння та розчин екстракту				
			Гіалуронова кислота: 1,9мг-2,1мг	час утримування основного піку гіалуронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння. Метод рідинної хроматографії				

Продовження Додатку Д₂Продовження табл. Д₂

240921	0 міс (поч)	Відповідає	Відповідає	98	6,9	29,8	Відповідає
	3 міс	Відповідає	Відповідає	100	7,0	30,0	Відповідає
	6 міс	Відповідає	Відповідає	101	7,0	29,8	Відповідає
	9 міс	Відповідає	Відповідає	98	6,9	30,1	Відповідає
	12 міс	Відповідає	Відповідає	100	6,9	30,0	Відповідає
	18 міс	Відповідає	Відповідає	105	7,1	30,1	Відповідає
	24 міс	Відповідає	Відповідає	104	7,0	30,1	Відповідає
	27 міс	Відповідає	Відповідає	101	6,9	30,0	Відповідає

Додаток Дз

Таблиця Дз

Вивчення фізико-хімічних властивостей ЛЗ під умовною назвою «БГР-гель» в тубах алюмінієвих по 30,0 г протягом терміну зберігання

Серія	Термін зберігання	Опис	Вміст		В'язкість (Пас) при швидкості зсуву 10 об/с	рН 10% розчину гелю	Маса вмісту	Мікробіологічна чистота
			кількісний	якісний				
		Однорідна, желеподібна маса, прозора з зеленуватим відтінком, без механічних вclusions та пухирів повітря	Бензокаїн: 0,95мг-1,05мг	час утримування основного піку бензокаїну відповідає часу утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння. метод рідинної хроматографії	80-120	6,5 – 7,5	маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г - 31,20 г	не> 10 ⁴ мікробів грибів сумарно в 1 г гелю відсутність <i>St. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i>
			СО ₂ екстракт ромашки: 2,85 мг-3,15 мг.	час утримування піку камазулену має співпадати із часом утримування піку камазулену на хроматограмі розчину порівняння та розчину екстракту				
			Гіалуронова кислота: 1,9мг-2,1мг	час утримування основного піку гіалуронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння. метод рідинної хроматографії				

Продовження Додатку Д₃Продовження табл. Д₃

280921	0 міс (поч)	Відповідає	Відповідає	102	7,0	29,8,4	Відповідає
	3 міс	Відповідає	Відповідає	102	7,0	30,2	Відповідає
	6 міс	Відповідає	Відповідає	101	6,9	29,9	Відповідає
	9 міс	Відповідає	Відповідає	100	6,9	30,1	Відповідає
	12 міс	Відповідає	Відповідає	198	7,1	30,0	Відповідає
	18 міс	Відповідає	Відповідає	104	7,0	30,1	Відповідає
	24 міс	Відповідає	Відповідає	102	7,1	30,1	Відповідає
	27 міс	Відповідає	Відповідає	101	6,9	30,0	Відповідає

+

Додаток Д₄Таблиця Д₄

Вивчення фізико-хімічних властивостей ЛЗ під умовною назвою «БГР-гель» в тубах алюмінієвих по 30,0 г протягом терміну зберігання

Серія	Термін зберігання	Опис	Вміст		В'язкість (Пас) при швидкості зсуву 10 об/с	рН розчину гелю	Маса вмісту	Мікробіологічна чистота
			кількісний	якісний				
		Однорідна, гелеподібна маса, прозора з зеленуватим відтінком, без механічних включень та пухирів повітря	Бензокаїн: 0,9 мг- 1,05 мг	час утримування основного піку бензокаїну має підвищену тривалість утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння. метод рідинної хроматографії	80-120	6,5 – 7,5	маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г - 31,20 г	не> 10 ³ мікробів грибів сумарно в 1 г гелю відсутність <u>St. aureus</u> <u>Ps. aeruginosa</u>
			СО ₂ екстракт ромашки. 2,85 мг-3,15 мг.	час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмі розчину порівняння та розчин екстракту				
			Гіалуронова кислота: 1,9 мг-2,1 мг	час утримування основного піку гіалуронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння методом рідинної хроматографії				

Продовження Додатку Д₄Продовження табл. Д₄

300921	0 міс (поч)	Відповідає	Відповідає	102	6,9	29,8	Відповідає
	3 міс	Відповідає	Відповідає	100	6,9	30,0	Відповідає
	6 міс	Відповідає	Відповідає	102	7,0	29,9	Відповідає
	9 міс	Відповідає	Відповідає	99	7,0	30,1	Відповідає
	12 міс	Відповідає	Відповідає	100	6,9	30,0	Відповідає
	18 міс	Відповідає	Відповідає	103	7,1	30,0	Відповідає
	24 міс	Відповідає	Відповідає	102	7,0	29,9	Відповідає
	27 міс	Відповідає	Відповідає	101	7,1	30,0	Відповідає

Додаток Д5

Таблиця Д5

Вивчення фізико-хімічних властивостей ЛЗ під умовною назвою «БГР-гель» в тубах алюмінієвих по 30,0 г протягом терміну зберігання

Серія	Термін зберігання	Опис	Вміст		В'язкість (Пас) при швидкості зсуву 10 об/с	рН розчину гелю	Маса вмісту	Мікробіологічна чистота
			кількісний	якісний				
		Однорідна, желеподібна маса, прозора з зеленоватим відтінком, без механічних включень та пухирів повітря	Бензокаїн: 0,95мг- 1,05мг	час утримування основного піку бензокаїну має відповісти часу утримування основного піку бензокаїну на хроматограмі розчину порівняння методом рідинної хроматографії	80-120	6,5 – 7,5	маса вмісту кожної туби повинно бути в межах 28,80 г - 31,20 г	не> 10 ² мікробів/г грибів сумарно в 1 г гелю відсутність St. aureus, Ps. aeruginosa
			СО ₂ екстракт ромашки: 2,85 мг-3,15 мг.	час утримування піку хамзулену має співпадати із часом утримування піку хамзулену на хроматограмі розчину порівняння та розчину екстракту				
			Гіалуронова кислота: 1,9мг-2,1мг	час утримування основного піку гіалуронової кислоти має відповідати часу утримування основного піку гіалуронової кислоти на хроматограмі розчину порівняння методом рідинної хроматографії				

Продовження Додатку Д₅Продовження табл. Д₅

071021	0 міс (поч)	Відповідає	Відповідає	101	7,1	30,3	Відповідає
	3 міс	Відповідає	Відповідає	101	7,0	30,0	Відповідає
	6 міс	Відповідає	Відповідає	104	6,9	30,2	Відповідає
	9 міс	Відповідає	Відповідає	98	7,0	30,1	Відповідає
	12 міс	Відповідає	Відповідає	102	7,0	30,0	Відповідає
	18 міс	Відповідає	Відповідає	107	6,9	29,9	Відповідає
	24 міс	Відповідає	Відповідає	101	6,9	29,8	Відповідає
	27 міс	Відповідає	Відповідає	100	7,0	30,0	Відповідає

Додаток Е

Методика випробування на мікробіологічну чистоту

Зразок 1. 10 г середньої проби ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 100 мл стерильним ФБР, що містив 3 % - полісорбату-80, 0,3 % - соєвого лецитину, 0,1 % - гістидину гідрохлорид та 0,5 % - тіогліколяту натрію, підігрівали на водяній бані при 40 °С до розчинення, перемішували (розведення 1:10).

Зразок 2. 10 г середньої проби ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 200 мл стерильним ФБР, що містив 3 % - полісорбату-80, 0,3 % - соєвого лецитину, 0,1 % - гістидину гідрохлорид та 0,5 % - тіогліколяту натрію, підігрівали на водяній бані при 40 °С до розчинення, перемішували (розведення 1:20).

Зразок 3. 10 г середньої проби ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 200 мл стерильним ФБР, що містив 3 % - полісорбату-80, 0,3 % - соєвого лецитину, 0,1 % - гістидину гідрохлорид, підігрівали на водяній бані при 40 °С до розчинення, перемішували (розведення 1:20).

Зразок 4. 10 г середньої проби ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, підігрівали на водяній бані при 40 °С до розчинення, перемішували (розведення 1:10).

Зразок 5. 10 г середньої проби ЛЗ (супозиторії ректальні, гель) поміщували у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, що містив 0,5 % - тіогліколяту натрію, підігрівали на водяній бані при 40 °С до розчинення, перемішували (розведення 1:10).

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС). По 1 мл зразка 2 висівали у кожен з двох чашок Петрі та вносили від 15 мл до 20 мл розплавленого та охолодженого до температури близько 40-45°C стерильного

Продовження Додатку Е

соєво-казеїнового агару, давали застигнути. Чашки інкубували в термостаті при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 3-5 діб.

Визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС). По 1 мл зразка 1 висівали не менш ніж у дві чашки Петрі та вносили від 15 мл до 20 мл розплавленого та охолодженого до температури близько 40-45 °С стерильного Сабуро-декстрозного агару, який містив 0,5 % - тігліколяту натрію, давали застигнути. Чашки інкубували при температурі від 20 °С до 25 °С протягом 5-7 діб.

Відсутність Staphylococcus aureus. 20 мл зразка 3 вносили в 200 мл соєво-казеїнового бульйону. Зразки перемішували та інкубували при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 18-24 год. Після закінчення терміну інкубації проводили пересівання на поверхню манітно-сольового агару. Посіви інкубували в термостаті при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 18-72 год.

Відсутність Pseudomonas aeruginosa. 10 мл зразка 4 вносили в 100 мл соєво-казеїнового бульйону. Зразки перемішували та інкубували при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 18-24 год. Після закінчення терміну інкубації проводили пересівання на поверхню цетримідного агару. Посіви інкубували в термостаті при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 18-72 год.

Відсутність Candida albicans ATCC 10231. 10 мл випробовуваного зразка 5 вносили в 100 мл Сабуро-декстрозного бульйону. Зразки перемішували та інкубували при температурі 30-35 °С протягом 3-5 діб. Після закінчення терміну інкубації проводили пересіювання на поверхню Сабуро-декстрозного агару. Посіви інкубували в термостаті температурі 30-35 °С протягом 24-48 год.

Додаток Ж₁

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.: (38044) 205-49-87

Висновок етичної експертизи

на доклінічне дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв і мазей на основі гіалуронової кислоти», відповідальний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
Томчук Володимир Володимирович

На засіданні комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика були розглянуті інформація про дослідника, протокол дослідження та ін. матеріали доклінічного дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв і мазей на основі гіалуронової кислоти» (протокол № 9 від 05.12.2022).

Експерти комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика прийняли рішення схвалити проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017); «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», №244 від 1.03.2012, а також Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від 12.07.2012).

В голосуванні взяли участь:

- д.філос.н., проф. **Пустовіт С. В.** – голова
- к.мед.н., доц. **Марков Ю.І.** – заступник голови
- д.філос.н., проф. **Бойченко Н.М.** – вчений секретар

Члени комісії:

- д.мед.н., проф. **Весова О.П.**
- д.мед.н., проф. **Волоха А.П.**
- д.мед.н., проф. **Горовенко Н.Г.**
- д.мед.н., проф. **Карагодіна О.Г.**
- д.мед.н., проф. **Саволок С.І.**
- асистент **Сторожчук Ю.О.**
- к.мед.н., доц. **Сухов Ю.О.**

Голова комісії з питань етики,
д.філос.н., професор

С. В. Пустовіт

Відповідальний секретар

Н. В. Коваленко

Додаток Ж₂

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.:

ВИСНОВОК

етичної експертизи та дотримання вимог академічної доброчесності
дисертаційного дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі
гіалуронової кислоти» аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації
Томчука Володимира Володимировича

на етапі завершення виконання дослідження (протокол № 4/29 від 30.04.2024)

Комісія з питань етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика на своєму засіданні 30.04.2024 розглянула матеріали та провела експертну оцінку дисертаційного дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти» аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації **Томчука Володимира Володимировича**.

Попередню експертизу проводили: д. філос. н., проф. Бойченко Н. М., д. мед. н., проф. Гордійчук П. І.

Участь в обговоренні матеріалів дослідження прийняли всі члени комісії, які в своїх виступах підтвердили, що матеріали, які є результатом виконання дисертаційного дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти» відповідають вимогам статей 3, 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних», з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04.04.2001 року, 2001/83/ЄС від 06.11.2001 року, Постанов Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12.12.2006 року та 1902/2006 від 20.12.2006 року, ICH GCP, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря; Закону України «Про наукову та науково-технічну діяльність» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2016, № 3, ст.25), Закону України «Про науково-технічну експертизу» (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 33, ст.345), СОУ НАН 73.1-001:2011 (Стандарт Національної академії наук України чинний від 2012-01-01) Організація і проведення науково-дослідних робіт; Постанов КМУ «Про присудження ступеня доктора філософії» від 06.03.2019 р. № 167 та «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» від 23 березня 2016 р. № 261; Наказів МОЗ України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 № 40; від 23 вересня 2009 року N 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» від 16.02.2009 № 95; Стандартів МОЗ України «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», Етичного кодексу працівників та осіб, які навчаються в НУОЗ України імені П. Л. Шупика та Кодексу академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

На підставі експертного оцінювання та обговорювання матеріалів дисертаційного дослідження комісія прийняла **РІШЕННЯ**:

1. матеріали, що є результатом завершеного дисертаційного дослідження «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти», відповідають сучасним нормам організації та проведення наукових досліджень, в них дотримано принципи етики, біоетики та академічної доброчесності;

2. текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо;

3. використання здобувачем своїх наукових праць у тексті дисертації, без посилання на ці праці, відповідно до п.9 постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої Вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» не є самоплагиатом, оскільки з метою висвітлення основних наукових результатів дисертаційні праці попередньо були опубліковані та вказані здобувачем в анотації дисертації.

Голова комісії

Вчений секретар



Сергій САВОЛЮК

Наталія СЕРЬОГІНА

Додаток 3

ДУ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»



ЗВІТ

**ПРО ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ МАЗІ, КРЕМУ ТА
СУПОЗИТОРІЇВ**

Керівник доклінічних досліджень
проф. Малова Н. Г

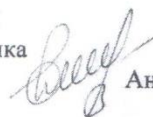
Відповідальний виконавець
ст. н. співробітник, к.фарм.н.
Спирidonov А. В.

Харків 2023

Продовження Додатку 3

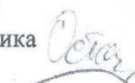
За токсикологічними властивостями розроблені лікарські засоби (супозиторії, крем, мазь) відносяться до малонебезпечних сполук, не мають шкірно-резорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей, не подразнюють слизові оболонки очей та шкіряні покрови.

професор кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
д.фарм.н., професор



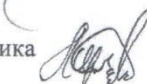
Анна ДРОЗДОВА

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



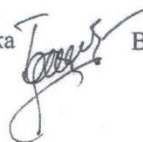
Тетяна ОСТАЩЕНКО

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Анна ЛУЦЬКА

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Володимир ТОМЧУК