

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Борко Єлизавета Андріївна

УДК 615.454.22:615.014.2:612.366

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та
гесперидином**

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

Є.А. Борко

Науковий керівник Ковалевська Інна В'ячеславівна, докторка фармацевтичних
наук, професорка.

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Борко Є. А. Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню розроблення оптимального складу, технології та методів контролю якості супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином для лікування захворювання аноректальної зони.

Доведено, що патології аноректальної зони мають мультифакторну етіологію і потребують комплексного підходу до їх патогенетичної терапії. У результаті аналізу терапевтичних можливостей лікування проктологічних захворювань, виявлена доцільність у використанні рослинних флебопротекторів (діосміну та гесперидину) як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Обґрунтовано застосування бензокаїну як додаткового терапевтичного агенту.

Встановлено причинно-наслідковий зв'язок між відновленням структури аноректальної зони та використанням супозиторіїв як лікарського засобу. Досліджено біофармацевтичні характеристики АФІ та запропоновано створення ректальних супозиторіїв саме дифільного типу.

Проаналізовано та систематизовано асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві супозиторіїв і можуть бути використані у розробці дифільної основи. Визначено, що використання зазначених у дисертаційному дослідженні допоміжних речовин сприятиме створенню оптимальної дифільної системи, у якій існує сталий гідрофільно-ліпофільний баланс між різними дисперсними середовищами.

Запропоновано алгоритм фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв із діосміном і гесперидином та визначено критичні ризики на кожному із етапів дослідження.

Досліджено фармацевтичний ринок України, щодо препаратів, що можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони. Встановлено, що лікарські препарати закордонного виробництва мають вищу вартість у порівнянні із вітчизняними аналогами-дженериками. Доведено доцільність розробки нових вітчизняних лікарських засобів комбінованої дії, які б сприяли задоволенню широкого попиту на препарати аналізованої групи і були більш доступними для населення України.

Доведено ефективність сумісного використання діосміну та гесперидину у лікарському засобі, фармакологічна дія якого буде направлена на відновлення функції аноректальної зони.

Вперше запропоновано сумісне використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у одній лікарській формі. Доведена можливість підвищення біодоступності субстанцій під впливом дифільної супозиторної основи за допомогою експерименту *in silico*. За допомогою фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних методів дослідження визначено спосіб введення діосміну та гесперидину до складу ректальних супозиторіїв. Аргументована комбінація емульгаторів 1:5 Montanov L та Span-60, яка може сприяти рівномірному розподілу АФІ.

Вперше обґрунтовано створення дисперсної системи супозиторіїв матричного типу. Встановлено, що при додаванні альгінату натрію до складу дифільної основи спостерігається значене покращення структурно-механічних показників. Доведено, що включення солей Ca^{2+} забезпечує більш рівномірне розподілення діючих речовин у всьому об'ємі лікарського засобу. Додатково встановлено, що зразки з кальцієм стеаратом мають найбільш прийнятні в'язко-пластичні характеристики та механічну стабільність.

Визначено у складі супозиторіїв оптимальну комбінацію антимікробних агентів – ніпагіну та ніпазолу. Встановлено, що дані консерванти показують

найоптимальніше значення вихідного мікробного навантаження та мікробного навантаження після інокуляції на тест-культурах.

Вперше проведено оптимізацію кількісного складу дифільних супозиторіїв із діосміном, гесперидином та бензокаїном за допомогою методу математичного планування. Дослідження проводили із урахуванням сталої кількості АФІ: діосміну та гесперидину - 7,5% бензокаїну - 2,5%, кальцію стеарату - 0,5%, ніпагіну та ніпазолу - 0,35%. Натрію альгінат у кількості 1,5% прораховувався у загальну суму гідрофільної частини ректальних супозиторіїв. При проведенні математичного планування досліджували вплив Witepsol (відсоток введення 38-63), гідрофільної частини (відсоток введення 20-40) та емульгатору (відсоток введення – 5-10) на фармакотехнологічні параметри, що вивчалися із метою оптимізації кількісного складу супозиторіїв ректальних: твердість, адгезія, час розпадання. Була проведена статистична перевірка рівнянь регресії на адекватність моделі та значущість коефіцієнта детермінації R^2 , значущість критерію Фішера та р-значення коефіцієнтів. Математична обробка результатів експериментального дослідження проводилась із використанням програми Mathcad-2016, і дозволила виявити взаємодію факторів у графічній залежності відгуків. Встановлено, що поведінку досліджуваної системи рівнянь із точки зору багатокритеріальної оптимізації можна охарактеризувати двомірним вектором $X=\{x_1, x_2\}$ і оцінити вектор-функцією $Y(X)=\{y_1(X), y_2(X), y_3(X)\}$, компоненти якої є заданими існуючими функціями змінної X . У ході розрахунків знайдено емпіричні функціональні залежності – рівняння множинної регресії 2 типу. За результатами дослідження встановлено, що оптимальний вміст суміші емульгаторів – 8%, твердий жир – 49,79%, гідрофільної частини дифільного середовища – 29,86%.

За результатами досліджень з використанням методу математичного планування було обрано оптимальний склад супозиторіїв з діосміном, гесперидином та бензокаїном.

Розроблено методику якісного та кількісного визначення бензокаїну у складі супозиторіїв ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії при сумісній

присутності із флавоноїдами. Встановлено, що вміст бензокаїну становить у супозиторіях $0,09917 \pm 0,00074$.

Вперше опрацьовано методику якісного та кількісного визначення діосміну та гесперидину у складі супозиторіїв методом абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін становить $0,2985 \pm 0,0021$. Виявлено, що присутність у одній лікарській формі діосміну, гесперидину та бензокаїну не заважає дослідженню.

Розроблено специфікацію на ректальні супозиторії «Андігес». До параметрів якості віднесено показники: кількісний вміст та ідентифікація бензокаїну, діосміну, гесперидину; однорідність, розпадання, рН, середня маса та відхилення від неї, мікробіологічна чистота.

Проведено визначення стабільності ректальних супозиторіїв «Андігес» за розробленими показниками якості при двох типах температурних режимів: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та $5 \pm 3^\circ\text{C}$. На основі експериментальних досліджень встановлено термін придатності лікарського засобу – 2 роки при температурі не вище 25°C .

Вивчено фізико-хімічні, біофармацевтичні, текстурні й реологічні властивості та стабільність у процесі зберігання супозиторіїв під умовною назвою «Андігес». Обґрунтовано технологію отримання супозиторіїв у промислових умовах та визначено критичні параметри і умови технологічного процесу.

За результатами фармакологічного дослідження встановлено, що оптимальне зменшення проникності капілярів аноректальної зони фіксується при введенні тваринам тестового зразку у дозі 75 мг/кг. Збільшення дози флавоноїдів до 90 мг/кг не призводило до статистично значущого покращення фармакологічної активності.

Доведено значне зменшення маркерів запалення при гострій та хронічній фазі геморою під час введення тваринам зразків супозиторіїв у дозі 75 мг/кг. Отриманий фармакологічний ефект сумарно перевищував референтний препарат – супозиторіїв з обліпиховою олією 43,5% ($p \leq 0,05$ у порівнянні із КП).

Досліджено сумарний вміст нітрат- та нітрит іонів у сироватці крові піддослідних тварин. Виявлено зменшення NO-синтази при введенні лікарського

засобу із дозою діосміну і гесперидину у 75 мг/кг, що свідчить про зменшення дилатації судин та застою венозної крові.

За допомогою гістологічного дослідження слизової оболонки аноректальної зони виявлено достовірне зменшення набряку (на моделі гострого геморою у тварин) при використанні дослідних супозиторіїв. Було встановлено виразне зменшення кровонасиченості судин різного калібру слизової оболонки і судин артеріальних та венозних сплетінь підслизового шару.

За результатами скринінгового дослідження дії комбінації діосміну та гесперидину за показниками функціонального стану аноректальної зони, найвищий терапевтичний ефект у порівнянні досліджуваних комбінацій виявила комбінація діосміну та гесперидину у співвідношенні 9:1 у кількості 300 мг на 1 супозиторій.

На підставі вивчення гострої токсичності препарату, що розробляється, у дозі 5000 мг/кг при внутрішньо шлунковому і 1000 мг/кг ректальному шляху введення – доведено відсутність токсичного впливу супозиторіїв на організм піддослідних тварин.

На підставі проведених досліджень запропонована технологія одержання супозиторної основи, новизна якої підтверджена патентом на винахід України №124999, 2021 р.

Результати дисертаційного дослідження упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України та закордону: кафедра аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 01.11.2022), кафедри фармацевтичної технології Казахського національного медичного університету ім. С.Д. Асфендиярова (акт впровадження від 08.11.2021), Ташкентського дослідного інституту вакцин та сироваток (акт впровадження від 25.11.2021).

Наукова новизна досліджень підтверджена свідоцтвом Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 99181, 17.08.2020 р) на методичні рекомендації «Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу».

Ключові слова: супозиторії, діосмін, гесперидин, бензокаїн, аноректальні захворювання, дифільне середовище, допоміжні речовини, технологія.

Список публікацій здобувача:

1. Borko Ye., Kovalevska I., Grudko V., Kononenko N., Velya M. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2022. 1(35). P. 14-21. (Scopus) DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253518 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
2. Borko Ye.A., Kovalevska I.V. Ruban O.A., Kutova O.V. Development and optimization of quantitative composition of rectal suppositories with diosmin and hesperidin by the method of mathematical planning of the experiment. *Фармацевтичний журнал*. 2022. 77(1). С. 74-85. DOI: 10.32352/0367-3057.1.22.07. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
3. Borko Ye., Kovalevska I. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. 5(21). P. 42-46. DOI:10.15587/2519-4852.2019.182412. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
4. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Osolodchenko T.P. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. Vol. 2. P. 9-12. DOI:10.5281/zenodo.3885040. (Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

5. Kovalevska I.V., Borko Ye.A., Poluian S.M. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. Vol. 1. P. 17-22. DOI:10.5281/zenodo.2639481. (Особистий внесок: виконання експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до публікації).
6. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *Вісник економічної науки України*. 2019. 2(37). С. 137-142. DOI:10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).
7. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Основа для супозиторіїв: патент №124999 України на винахід, № заявки а202004405; заявл. 15.07.2020; опубл. 22.12.2021, бюл. №51 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).
8. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Перспективи використання діосміну для лікування проктологічних захворювань. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. - Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 119.
9. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Актуальність створення нового лікарського препарату для лікування захворювань аноректальної зони з біофлавоноїдами. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. - Тернопіль : ТДМУ "Укрмедкнига", 2018. С. 93-94.
10. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Вивчення фізико-хімічних показників зразків супозиторіїв при розробці ректальних лікарських засобів. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармацевції*:

матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. присвяченої 25-річчю кафедри, м. Харків, 25-26 жовт. 2018 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 133-134.

11. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Встановлення класифікації захворювань аноректальної зони з метою створення нового комбінованого препарату. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 273-274.
12. Ковалевская И.В., Борко Е.А Перспективы использования альгинатов как вспомогательных веществ в производстве суппозиторий. *Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии*. 2019. 1(85). С. 47-49.
13. Ковалевська, І.В., Борко Є.А. Дослідження асортименту лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань аноректальної зони. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку*: матеріали XI наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 трав. 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. С. 51-52.
14. Кононенко Н.М., Реньова І.М., Борко Є.А. Перспективи створення супозиторіїв на основі діоміну для лікування геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 берез. 2019 р. - Х.: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 148-149.
15. Ковалевська, І.В., Борко Є.А. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей біофлавоноїдів діосміну та гесперидину. *Хімія природних сполук*: матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. - Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 129–130.
16. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Грудько В.О. Спектрофотометричне дослідження вивільнення анестезину з супозиторіїв. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної*

направленості дії: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.- Х.:Вид-во НФаУ, 2019. С. 48.

17. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *NEW ECONOMICS*: матеріали Міжнародного наукового форуму, м. Київ, 14-15 листопада 2019 р. - НАН України: Ін-т економіки пром-сті. Київ, 2019. Т.2. С. 44–46.
18. Borko Ye.A., Ruban O.A., Kovalevska I.V. Development bases of suppositories for treatment anorectal diseases. *Science and Practice*: abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, November 15, Lithuania, 2019. P. 31.
19. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Дослідження показників осмосу ректальних супозиторіїв дифільного типу. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці*: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 березня 2020 р. - Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 70-72.
20. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Соціально-психологічні підходи до лікування захворювань аноректальної зони. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції, ., м. Харків 23-24 квіт. 2020 р. -Х.: НФаУ. 2020. С. 360-362.
21. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Дослідження ступеня узгодженості думок експертів щодо органолептичних показників ректальних супозиторіїв. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020 - Х.: Вид-во НФаУ. 2020. С. 134- 135.
22. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Вивчення властивостей діосміну та гесперидину методом лазерної дифракції. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII

наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р.: ТНМУ. 2020. С. 91-92.

23. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Вибір співвідношення емульгаторів у складі ректальних супозиторіїв дифільного типу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 26 листопада 2020 р.-Х.: Вид-во НФаУ. 2020. С.112.
24. Борко Є.А. Оптимізація складу допоміжних речовин супозиторіїв методом математичного планування. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: матеріали VIII наук.-практ. конф. школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 19 листопада 2020 р. Київ. 2020. С.7.
25. Борко Е.А., Ковалевская И. Подбор эмульгатора для образования дифильной системы ректальных суппозиторийев. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10-11 дек. 2020 г. Казахстан, 2020. С. 95-98.
26. Borko, Ye. A., Kovalevska I.V., Grudko V.O. A study of benzocaine quantitative content in rectal suppositories of diphillic type using UV spectroscopy. *Youth Pharmacy Science*: матеріали I Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27-29 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ. 2021. С. 48-49.
27. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Аналіз показників твердості та адгезії у ректальних супозиторіях дифільного типу з діосміном та гесперидином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2021. С. 60-61.
28. Borko Ye., Kovalevska I. Integrated Research of Suppositories with Diosmin and Hesperidin. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference*, Kaunas, October 22, 2021. Lithuania, 2021. P. 34.

29. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Побудова алгоритму наукового дослідження по фармацевтичній розробці нового лікарського засобу із діосміном та гесперидином. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології*: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.), Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 90-91.
30. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Kononenko N.M. Analysis of vascular permeability of the anorectal area of experimental animals during treatment with suppositories with diosmin and hesperidin. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11-12 лист. 2021 р.), Харків: НФаУ. 2021. С. 4-5.
31. Borko Ye.A. Pooled analyse on the choose of optimal dose of diosmin and hesperidin in the composition of suppositories. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: матеріали IX наук.-практ. конф. школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 29 жовтня 2021 р. Київ. 2021. С.12-14.
32. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Визначення фізико-хімічних показників діосміну та гесперидину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, м. Харків, 26 листопада 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ. 2022. С. 317-319.
33. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Технологія виготовлення супозиторіїв дифільного типу з діосміном та гесперидином: інформ. лист №56-2021. Київ, 2021. 4 с. (Протокол ЕПК «Фармація» № 3 від 22.12.2020 р.).
34. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Авторське право на твір - науковий твір "Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу", № 99181 від 17.08.2020.
35. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу: метод. рек. Харків, 2021. – 41 с. (Протокол ЕПК «Фармація» № 2 від 24.03.2021 р.).

ANNOTATION

Borko Ye.A. Development of composition and technology of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a philosophic doctor pharmaceutical science degree in speciality 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the issue of creating the optimal composition, technology and quality control methods of rectal suppositories of the biphasic type with diosmin and hesperidin for the treatment of anorectal zone disease.

It has been proven that pathologies of the anorectal zone have a multifactorial etiology and require a complex approach to their pathogenetic therapy. As a result of the analysis of the therapeutic possibilities of treatment of proctological diseases, the expediency of using herbal phleboprotectors (diosmin and hesperidin) as active pharmaceutical ingredients was revealed. The use of benzocaine as an additional therapeutic component of exposure is substantiated.

A causal relationship between the restoration of the structure of the anorectal zone and the use of suppositories as a medicinal form was revealed. The biopharmaceutical characteristics of AFI were studied and the creation of rectal suppositories of the biphasic type was proposed.

The assortment of excipients used in the production of suppositories and which can be used in the development of biphasic base has been analyzed and systematized. It was determined that the use of excipients specified in the dissertation research will contribute to the creation of an optimal biphasic system in which there is a stable hydrophilic-lipophilic balance between different dispersed media.

An algorithm for the pharmaceutical development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin is proposed and critical risks at each stage of the study are determined.

The pharmaceutical market of Ukraine was studied in relation to drugs that can be used for the treatment of pathologies of the anorectal zone. It has been established that medicinal products of foreign production have a higher cost compared to their domestic generic analogues. The expediency of developing new domestic drugs of combined action, which would contribute to the satisfaction of the wide demand for drugs of the analyzed group and would be more accessible to the population of Ukraine, has been proven.

The effectiveness of the combined use of diosmin and hesperidin in a medicinal product, the pharmacological action of which will be aimed at restoring the function of the anorectal zone, has been proven.

For the first time, the combined use of diosmin, hesperidin and benzocaine in one medicinal form was proposed. The possibility of increasing the bioavailability of substances under the influence of a diphilic suppository base using an *in silico* experiment has been proven. With the help of physico-chemical, biopharmaceutical and pharmacotechnological research methods, the method of introducing diosmin and hesperidin into rectal suppositories was determined. Reasonable combination of emulsifiers 1:5 Montanov L and Span-60, which can contribute to uniform distribution of API.

For the first time, the creation of a dispersed system of matrix-type suppositories has been substantiated. It has been established that when sodium alginate is added to the composition of the diphylous base, a significant improvement in structural and mechanical parameters is observed. It has been proven that the inclusion of Ca^{2+} salts ensures a more uniform distribution of active substances throughout the entire volume of the medicinal product. Additionally, it was established that samples with calcium stearate have the most acceptable viscoplastic characteristics and mechanical stability.

The optimal combination of antimicrobial agents - nipagin and nipazole - was determined in the composition of suppositories. It was established that these preservatives show the most optimal value of initial microbial load and microbial load after inoculation on test cultures.

For the first time, optimization of the quantitative composition of diphylous suppositories with diosmin, hesperidin and benzocaine was carried out using the method of mathematical planning. The research was conducted taking into account the constant amount of API: diosmin and hesperidin - 7.5%, benzocaine - 2.5%, calcium stearate - 0.5%, nipagin and nipazol - 0.35%. Sodium alginate in the amount of 1.5% was calculated into the total amount of the hydrophilic part of the rectal suppositories. When conducting mathematical planning, the influence of Witepsol (percentage of introduction 38-63), hydrophilic part (percentage of introduction 20-40) and emulsifier (percentage of introduction - 5-10) was studied on the pharmacotechnological parameters studied in order to optimize the quantitative composition of rectal suppositories: hardness, adhesion, disintegration time. A statistical test of the regression equations was carried out for the adequacy of the model and the significance of the coefficient of determination R^2 , the significance of the Fisher test and the p-value of the coefficients. Mathematical processing of the results of the experimental study was carried out using the Mathcad-2016 program, and made it possible to reveal the interaction of factors in the graphical dependence of responses. It was established that the behavior of the studied system of equations from the point of view of multi-criteria optimization can be characterized by the two-dimensional vector $X=\{x_1, x_2\}$ and estimated by the vector-function $Y(X)=\{y_1(X), y_2(X), y_3(X)\}$, the components of which are given existing functions of the variable X . During the calculations, empirical functional dependencies were found - multiple regression equations of type 2. According to the results of the study, it was established that the optimal content of the mixture of emulsifiers is 8%, solid fat is 49.79%, and the hydrophilic part of the diphilic medium is 29.86%.

According to the results of research using the method of mathematical planning, the optimal composition of suppositories with diosmin, hesperidin and benzocaine was chosen.

A method for the qualitative and quantitative determination of benzocaine in the composition of rectal suppositories by the method of absorption spectrophotometry in the presence of flavonoids has been developed. It was established that the content of benzocaine in suppositories is 0.09917 ± 0.00074 .

For the first time, the method of qualitative and quantitative determination of diosmin and hesperidin in the composition of suppositories by the method of absorption spectrophotometry was developed. It was established that the content of the sum of flavonoids in terms of diosmin is 0.2985 ± 0.0021 . It was found that the presence of diosmin, hesperidin and benzocaine in one dosage form does not interfere with the research.

The specification for Andiges rectal suppositories has been developed. The quality parameters include the following indicators: quantitative content and identification of benzocaine, diosmin, hesperidin; uniformity, disintegration, pH, average mass and deviation from it, microbiological purity.

The stability of Andiges rectal suppositories was determined according to the developed quality indicators at two types of temperature regimes: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and $5 \pm 3^\circ\text{C}$. On the basis of experimental studies, the shelf life of the medicinal product was determined to be 2 years at a temperature not higher than 25°C .

Physico-chemical, biopharmaceutical, textural and rheological properties and stability during storage of suppositories with the conventional name "Andiges" were studied. The technology of obtaining suppositories in industrial conditions is substantiated and the critical parameters and conditions of the technological process are determined.

According to the results of a pharmacological study, it was established that the optimal decrease in the permeability of the capillaries of the anorectal zone is recorded when the test sample is administered to animals at a dose of 75 mg/kg. Increasing the dose of flavonoids to 90 mg/kg did not lead to a statistically significant improvement in pharmacological activity.

A significant decrease in inflammatory markers in the acute and chronic phase of hemorrhoids during administration of suppository samples at a dose of 75 mg/kg to animals was proven. The obtained pharmacological effect in total exceeded the reference drug - suppositories with sea buckthorn oil by 43.5% ($p \leq 0.05$ in comparison with KP).

The total content of nitrate and nitrite ions in the blood serum of experimental animals was studied. A decrease in NO-synthase was detected when the drug was

administered with a dose of diosmin and hesperidin of 75 mg/kg, which indicates a decrease in vascular dilatation and venous blood stasis.

With the help of a histological examination of the mucous membrane of the anorectal zone, a significant reduction in edema (on the model of acute hemorrhoids in animals) was revealed when using experimental suppositories.

According to the results of a screening study of the effect of the combination of diosmin and hesperidin on indicators of the functional state of the anorectal zone, the combination of diosmin and hesperidin in a ratio of 9:1 in the amount of 300 mg per 1 suppository showed the highest therapeutic effect in comparison of the studied combinations.

Based on the study of the acute toxicity of the drug under development, at a dose of 5000 mg/kg with intragastric and 1000 mg/kg rectal administration, it was proved that the suppositories have no toxic effect on the body of experimental animals.

On the basis of the conducted research, a technology for obtaining a suppository base is proposed, the novelty of which is confirmed by the invention patent of Ukraine No. 124999, 2021.

The results of the dissertation research were implemented in the educational process of a number of higher education institutions of the pharmaceutical (medical) profile in Ukraine and abroad: the department of pharmacy and industrial drug technology of the National Medical University named after O. O. Bogomolets (implementation act dated November 1, 2022), Department of Pharmaceutical Technology of the Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (implementation act dated 08.11.2021), Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums (implementation act dated 11.25.2021).

Confirmation of the scientific novelty of the results was realized in the receipt of a certificate from the State Intellectual Property Service of Ukraine "On the registration of copyright to a work" (No. 99181, 17.08.2020) for methodological recommendations "Use of excipients in the technology of difil-type rectal suppositories"

Keywords: suppositories, diosmin, hesperidin, benzocaine, anorectal diseases, biphasic medium, excipients, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ НА ОСНОВІ ФЛАВОНОЇДІВ (Огляд літератури)	29
1.1 Особливості етіопатогенезу захворювань аноректальної зони	29
1.2 Ректоанальні патології: основні підходи до фармакотерапії	33
1.3 Доцільність розроблення супозиторіїв дифільного типу	37
1.4 Загальні аспекти використання допоміжних речовини у технології ректальних лікарських форм	42
Резюме розділу 1	47
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОЇ РЕКТАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ	48
2.1 Теоретичне обґрунтування фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв із діосміном та гесперидином, прогнозування можливих мультифакторних ризиків	48
2.2 Об'єкти дослідження	49
2.3 Методи дослідження	61
Висновки до розділу 2	81

РОЗДІЛ 3	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ РЕКТАЛЬНИХ ІЗ ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ	82
3.1	Огляд асортименту та визначення маркетингових можливостей серед лікарських препаратів для лікування захворювань аноректальної зони	82
3.2	Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	85
3.2.1	Фізико-хімічні та технологічні властивості діосміну і гесперидину	85
3.2.2	Прогнозування властивостей діосміну та гесперидину в умовах експерименту <i>in silico</i>	98
3.2.3	Обґрунтування вибору оптимального місцевого анестетику	101
3.3	Вибір складу компонентів дифільної супозиторної основи	112
3.4	Обґрунтування кількісного складу допоміжних речовин дифільної системи ректальних супозиторіїв із використанням методу математичного планування	152
	Висновки до розділу 3	158
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ.	161
4.1	Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин	161

4.2	Дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв «Андігес»	169
4.3	Дослідження стабільності супозиторіїв «Андігес» у процесі зберігання	171
4.4	Технологічний процес виготовлення ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Андігес»	174
Висновки до розділу 4		178
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ		180
5.1	Фармакологічне дослідження із вибору умовно-терапевтичної дози діосміну та гесперидину у складі супозиторіїв ректальних	180
5.2	Вплив супозиторіїв із діосміном та гесперидином на гістологічну будову слизової оболонки щурів із експериментальним гемороєм	184
5.3	Вивчення гострої токсичності супозиторіїв	186
Висновки до розділу 5		187
ВИСНОВКИ		190
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		193
ДОДАТКИ		221

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ДМСО - диметилсульфоксид

ДП – діелектрична проникність

ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЗВО – заклади вищої освіти

ІК – інтактний контроль

КП – контрольна патологія

ЛЗ – лікарські засоби

ЛФ – лікарські форми

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Національна академія медичних наук

НФаУ – Національний Фармацевтичний Університет

ПЕО – поліетиленоксид

РВ – регулятори в'язкості

РЛФ – ректальні лікарські форми

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасний стиль життя населення працездатного віку є провокуючим фактором виникнення багатьох патофізіологічних проблем. Одним із найпоширеніших захворювань сьогодення залишається гіпертрофічний стан аноректальної зони – геморої. Частота виникнення цієї проктологічної проблеми кореляційно підвищується із кожним роком у зв'язку із уніфікацією сучасних професій під дистанційний тип роботи. Окрім того, статистично визначити збільшення хворих на цю патологію майже неможливо, оскільки переважна кількість людей із подібною проблемою соромляться звертатися за медичною допомогою.

Зважаючи на постійний попит на проти гемороїдальні лікарські засоби одним із важливих завдань концепції по підвищенню рівня здоров'я населення України стає опрацювання альтернативних підходів до лікування даної патології. У такому випадку постає питання розробки нових комбінованих препаратів, що будуть діяти саме у місці розвитку захворювання і сприяти зменшенню патологічного процесу. Такі лікарські засоби доцільно створювати у вигляді супозиторіїв ректальних, які за комплексом структурно-механічних та біофармацевтичних факторів дозволять забезпечити необхідний вид фармакологічного ефекту.

Суттєву роль у зменшенні проявів аноректальних захворювань гострого та хронічного генезу відіграють біологічно активні речовини природнього походження. Невпинний інтерес до їх використання при розробці нових лікарських засобів обумовлений широким спектром їх терапевтичної дії та низькій токсичності. Одним із найчисельніших класів сполук, які присутні майже у всіх лікарських рослинах – є флавоноїди. Ці речовини є альтернативою синтетичним субстанціями при лікуванні захворювань вен і в тому числі у терапії геморою. Використання флавоноїдів при наявному патологічному процесі у прямій кишці призводить до прояву таких системних ефектів як зменшення локальної запальної реакції, зниження венозного стазу, покращення лімфатичного відтоку, венозного тону та інше. Особливий інтерес представляє застосування відомих

представників даної групи рослинних субстанцій діосміну та гесперидину у альтернативному варіанті лікарської форми - супозиторіях. Це пов'язано із можливістю підвищити показник біодоступності, що притаманний даним субстанціям, шляхом ціленаправленої доставки діючих речовин до вогнища патологічного процесу.

Відповідно до вищенаведеної інформації актуальною задачею стає розробка нового ефективного та безпечного лікарського засобу у формі супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином для результативної терапії захворювань аноректальної зони.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконувалась згідно із планом науково-дослідних робіт НФаУ: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження стала розробка складу, методів контролю якості та технології виробництва ректальних супозиторіїв дифільного типу для лікування захворювань аноректальної зони. Для реалізації мети дослідження існувала необхідність у вирішенні наступних науково-практичних завдань:

- виконання поглибленого аналізу та узагальнення інформації із даних науково-інформаційних джерел щодо етіопатогенетичних ланок розвитку деструктивно-запальних захворювань аноректальної зони та основних напрямів їх фармакотерапевтичної корекції;
- розроблення препарату у вигляді супозиторіїв та обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів;
- проведення фізико-хімічних та технологічних досліджень діосміну, гесперидину та бензокаїну;
- розроблення складу супозиторіїв ректальних дифільного типу на підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень;

- проведення фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень запропонованого препарату;
- розроблення оптимальної технології виробництва супозиторіїв із діосміном, гесперидином та бензокаїном;
- дослідження раціонального терміну та оптимальних умов зберігання розроблених супозиторіїв;
- вивчення та узагальнення даних фармакологічних досліджень щодо ефективності терапевтичної дії лікарського засобу;

Об'єкти дослідження – діосмін, гесперидин, бензокаїн, супозиторні основи, регулятори в'язкості, консерванти, емульгатори, супозиторії ректальні дифільного типу під умовною назвою «Андігес».

Предмет дослідження – експериментальне обґрунтування складу та технології супозиторіїв ректальних при використанні фізико-хімічних та фармакотехнологічних методів дослідження.

Методи дослідження. Для інтерпретації науково-практичних завдань були використані новітні *фізико-хімічні* (кристалографічний аналіз; потенціометричне вивчення рН; рентгенодифракційний аналіз, термогравіметричний аналіз, метод лазерної дифракції, спектрофотометрія в УФ і видимих ділянках), *структурно-механічні* (текстурний аналіз; віскозиметрія), *біофармацевтичні* (діаліз крізь напівпроникну мембрану; метод дифузії у агар), *математичні* (математичне планування експерименту та дисперсійний аналіз з метою оптимізації якісного та кількісного складу твердих дисперсій та таблеток на їх основі, статична обробка експериментальних даних, експеримент *in silico*) *фармакологічні* (специфічна активність та безпечність на моделі *in vivo*), *мікробіологічні* (дослідження мікробної чистоти) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було розроблено і обґрунтовано склад та технологію супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином (Патент України на винахід № 124999, 2021р.). Запропоновано алгоритм створення лікарського засобу у вигляді дифільних супозиторіїв.

Досліджено якісні та кількісні характеристики нової дифільної супозиторної основи, доведена можливість введення до складу досліджуваних супозиторіїв декількох АФІ із різною полярністю.

На підставі фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень вперше встановлені властивості нового лікарського засобу, запропоновані методи та кількісного визначення АФІ у складі супозиторіїв.

Вперше встановлена стабільність та специфікація для розробленого препарату під умовною назвою «Андігес».

За результатами доклінічних досліджень на моделі гострого геморою доведено специфічну фармакологічну активність розробленого лікарського засобу.

Наукова новизна досліджень підтверджена свідоцтвом Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 99181, 17.08.2020 р) на методичні рекомендації «Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу».

Практичне значення отриманих результатів. Для галузі фармації та практичної медицини розроблено та запропоновано інноваційний лікарський засіб під умовною назвою «Андігес» у формі ректальних супозиторіїв із діосміном, гесперидином та бензокаїном для лікування патологій аноректальної зони.

Розроблено та затверджено методичні рекомендації «Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу».

Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчально-дослідний та освітній процес низки ЗВО фармацевтичного та медичного профілю України та закордону, а саме: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, кафедри фармацевтичної технології Казахського національного медичного університету ім. С.Д. Асфендиярова (акт впровадження від 08.11.2021), Ташкентського дослідного інституту вакцин та сироваток (акт впровадження від 25.11.2021),

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо авторкою проведено аналіз та узагальнення даних вітчизняних та закордонних науково-практичних джерел інформації щодо доцільності створення лікарського засобу у формі супозиторіїв

ректальних із діосміном, гесперидином та бензокаїном; проблематики етіопатогенезу захворювань аноректальної зони та їх терапевтичних напрямів лікування; розробки ректальної лікарської форми дифільного типу.

Разом із науковим керівником дисертації здійснено постановку мети і напрямів виконання наукової роботи, аналізування отриманих у результаті дослідження даних. На підставі теоретичного аналізу літературних джерел інформації та експериментальних досліджень розроблено склад та технологію супозиторіїв ректальні під умовною назвою «Андігес».

Розроблення методики визначення кількісного вмісту діючих речовин та проведення біофармацевтичних досліджень супозиторіїв здійснювалось на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом к.фарм.н., доц. Грудько В.О., фармакологічні дослідження – на кафедрі нормальної та патологічної фізіології НФаУ під керівництвом зав. кафедри, д.фарм.н., проф. Кононенко Н.М., структурно-механічні властивості супозиторіїв – на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом зав. кафедри, проф. Бернатонієне Ю., мікробіологічні дослідження – у лабораторії біохімії та біотехнології інституту мікробіології та імунології імені Мечникова під керівництвом зав. лабораторії Осолодченко Т.П.

Персональний внесок автора у всіх наукових роботах із співаторами (Ковалевською І.В., Рубан О.А., Грудько В.О., Кононенко Н.М., Кутовою О.В., Полуян С.М., Осолодченко Т.П., Веля М.І.), що були опубліковані у фахових наукових виданнях, полягав у: побудові плану та проведенні експериментального дослідження; аналізі, класифікації та впорядкуванні отриманих під час дослідження наукових результатів; підготовці отриманих результатів до публікації наукових статей.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2018 р.); VII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2018 р.); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції присвяченій 25-річчю кафедри «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації» (Харків, 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); XI Науково-практичній інтернет-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції, що присвячена 80-річчю академіка Сексенбаєва Д. С «Актуальные проблемы клинической медицины» (Шимкент, 2019 р.); V Всеукраїнською науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019 р.); IV Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019 р.); Міжнародному науковому форумі «New Economics – 2019» (Київ, 2019 р.); X Міжнародній фармацевтичній конференції «Science and Practice» (Каунас, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (Харків, 2020 р.); VII Міжнародній науковій конференції молодих вчених та студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 2020 р.); VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2020 р.); XII науково-практичній інтернет конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2020 р.); VIII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020 р.); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості

дії» (Харків, 2020 р.); VIII Науково-практичній конференції школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2020 р.); I всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 2021 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021 р.); XI Міжнародній фармацевтичній конференції «Pharmacy Science and Practice» (Каунас, 2021); I Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р.); VI Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021 р.); IX Науково-практичній конференції школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2021 р.); VII Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 273 сторінках і складається із: вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 167 сторінок. Робота містить 81 рисунок та 61 таблицю. Список використаних джерел інформації налічує 268 найменування, з них: 107 кирилицею та 161 латиницею.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ НА ОСНОВІ ФЛАВОНОЇДІВ

(огляд літератури)

1.1 Особливості етіопатогенезу захворювань аноректальної зони

Систематичне зростання захворюваності на патології аноректальної зони є результатом впливу різноманітних етіопатогенетичних факторів на життя пересічних громадян [1–3]. Здебільшого першопричини подібних захворювань прямо пов'язані із: порушенням венозного кровообігу у нижній частині тіла, закрепами, вагітністю, застосуванням певних категорій лікарських засобів, схильністю сфінктеру прямої кишки до спастичних станів, зловживанням алкоголю, малоактивним способом життя та іншим [4].

Головною проблемою аноректальних патологій залишається те, що разом із фізичним болем людина відчуває значний психоемоційний тягар від хронічних рецидивів. Нерідко, при ректоанальних захворюваннях, спостерігається й зменшення показників працездатності [5]. Тому, для стимулювання соціальної адаптації людей із патологіями подібного типу, доцільним є пошук нових напрямів лікування і удосконалення вже існуючих ліній терапії. У такому випадку, для кожної індивідуальної ситуації, існує можливість обрати найбільш прийнятну комбінацію лікарських препаратів [6, 7].

Згідно соціологічних досліджень максимальна динаміка приросту ректоанальних патологій відзначається саме серед людей працездатного віку [8]. Однак, незважаючи на наявність фізичного дискомфорту, близько 80% людей, у яких захворювання активно прогресують, припускаються однієї і тієї ж помилки - несвоєчасно звертаються за медичною допомогою [9]. Подібна недбалість призводить до виникнення колопроктологічних ускладнень, що потребують проведення невідкладних хірургічних втручань. У той час як на початкових стадіях

прояву патології ще існує можливість використання виключно консервативних методів лікування [10, 11].

Комплекс ректоанальних хвороб включає більше десяти різноманітних патологій із відмінними симптоматичними проявами. У зв'язку із цим, ми вирішили зацентувати увагу на одному із найпоширеніших захворювань прямої кишки – геморої [12].

Етіопатогенетична характеристика відносить геморої до захворювань, що порушують нормальну архітектоніку аноректальної зони. Основним механізмом виникнення патології вважається зменшення кровотоку у кавернозній тканині висхідникового каналу [13].

За показником інтенсивності запального процесу виділяють два види даного захворювання. Це гострий та хронічний геморої [14, 15].

При проявах гострого геморою відбувається тромбування кавернозної тканини унаслідок: пошкодження судинної стінки, затримки відтоку крові по судинах та порушення функції згортання крові. Перераховані фактори вважаються основними патологічними ланками, на які потрібно впливати для результативного усунення симптомів геморою даного типу [16].

Під час хронічного перебігу виділяють чотири стадії розвитку патології: перша стадія – наявність кровотечі із прямої кишки (випадіння гемороїдальних вузлів відсутнє); друга стадія – випадіння гемороїдальних вузлів із самостійним вправленням їх в пряму кишку (кровотеча може бути відсутньою); третя стадія – випадіння вузлів, із необхідністю їх вправлення у пряму кишку; четверта стадія – постійне випадіння гемороїдальних вузлів разом із слизовою оболонкою прямої кишки [17].

Також, існує й інший підхід до класифікації геморою, що диференціює патологію згідно місця її прояву:

- 1) зовнішній геморої (наявність зовнішніх гемороїдальних вузлів, що утворюються із сплетіння нижніх гемороїдальних судин венозно-артеріального походження, і локалізуються під шкірою навколо прямої кишки);

2) внутрішній геморої (причиною є розширення кавернозних сплетінь стінок прямої кишки);

3) комбінований геморої (наявні прояви як зовнішнього, так і внутрішнього геморою) [18, 19].

При розробці нових препаратів для лікування геморою слід приділяти особливу увагу зменшенню показників їх біодоступності під впливом деструкуючих чинників. Наприклад, подібним негативним фактором може стати нерівномірна абсорбція між діючими речовинами із дисперсної фази та поверхнею слизової оболонки прямої кишки [20].

При нормальній гістологічній будові прямої кишки ректальні лікарські форми можуть абсорбуватися із усієї поверхні слизової оболонки. Таким чином, забезпечується можливість швидкого метаболізму ліків у організм людини (наприклад, ректальне введення супозиторіїв із парацетамолом для зниження температури тіла) [21].

Попри це наявні при геморої дефекти слизової оболонки сприяють значному погіршенню розподільчої здатності РЛФ. Подібний фактор безпосередньо впливає на зменшення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів [22].

Існує декілька можливих варіантів подолання подібної проблеми. Їх приклади наведені у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Можливі критерії підвищення біодоступності РЛФ

№	Причина зниження біодоступності	Шлях подолання проблеми	Технологічні критерії
1	2	3	4
1	Нерівномірне розподілення ректальної лікарської форми на поверхні слизової оболонки прямої кишки	Утворення лікарської форми із найбільш прийнятними структурно-механічними характеристиками	Оптимальні показники мукоадгезії та в'язкості

1	2	3	4
2	Нерівномірне розподілення дисперсної фази у середовищі РЛФ	Утворення дисперсної системи із максимально-розподіленими діючими речовинами	Попереднє вивчення розподільчої здатності АФІ методом лазерної дифракції
3	Ускладнене розчинення та вивільнення діючих речовин	Додавання ексципієнтів до складу РЛФ, використання додаткових технологічних прийомів	Використання емульгаторів; утворення полімерних систем; створення дифільних дисперсних середовищ

Також, існує ще один важливий чинник, що має прямий вплив на біофармацевтичні показники РЛФ. Це рН середовище прямої кишки [23]. Нормальним фізіологічним рН ректоанальної зони, у місці дезінтеграції РЛФ, вважається 7,3–7,7 (рис. 1.1) [24-26].

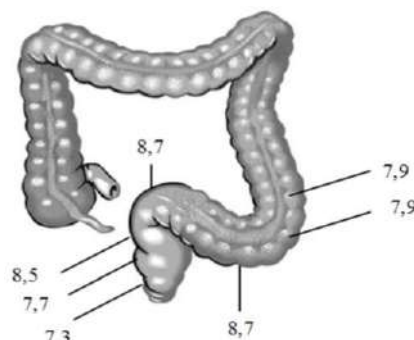


Рис. 1.1 Значення рН середовища аноректальної зони у залежності від відділів прямої кишки

Такі чинники як: патологічний процес, деструкція слизової оболонки, АФІ із кислотними чи лужними властивостями - сприяють зсуву рН на 0,1–0,3 позначки від фізіологічного значення [27]. При подібному зміщенні водневого показника існує ймовірність зміни кінетики вивільнення діючих речовин із лікарського препарату [28].

Тому, важливою стадією розробки нових РЛФ, залишаються експерименти із моделюванням сталого рН середовища аноректальної зони (7,4) за допомогою

буферних розчинів. Наприклад, такими дослідженнями є вивчення кількості вивільнених АФІ методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану [29].

1.2 Ректоанальні патології: основні підходи до фармакотерапії

Згідно даних літературних джерел відомо, що для геморою є притаманними такі основні симптоми як: кровотеча, біль, свербіння та набряклість [30]. У зв'язку із цим ключовим напрямом терапії даної ректоанальної патології залишається використання комплексу препаратів, які мають різні патофізіологічні механізми [29, 30]. Наприклад, типовою схемою лікування геморою є застосування комбінації лікарських засобів, для яких є характерними: протизапальна, місцевоанестезуюча, кровоспинна чи флебопротекторна активність [33–35].

Аналіз практичної діяльності аптекних закладів показує, що консультуючись по протигемороїдальним препаратам, людина орієнтована на покупку виключно одного ЛЗ. Такий вибір залишається незмінними навіть при необхідності у додатковій терапії препаратами інших груп. Причиною подібних уподобань людей є велика ціна медикаментів та дискомфортне застосування двох засобів одночасно [36].

При розробці нових лікарських препаратів дані фактори вказують на доцільність створення комбінованого лікарського засобу із діючими речовинами різної фармакологічної направленості [37]. У результаті цього виникає необхідність попереднього теоретичного аналізу, який дозволить дослідити найбільш доцільні у використанні при геморої групи АФІ.

Місцеві анестетики відносяться до груп речовин, основним механізмом дії яких є пригнічення збудливості чутливих нервів та блокування проведення імпульсів крізь нервові волокна [38, 39]. І хоча слизова оболонка аноректальної зони є відносно несприятливою до больових реакцій, стимуляція чутливих нервів прямої кишки при патологічному процесі все ж може призводити до больових

відчуттів та обумовлювати необхідність у використанні речовин із даної терапевтичної групи [40].

Існує декілька способів, за допомогою яких можна досягти місцевоанестезуючого ефекту: аплікаційний, інфільтраційний, провідниковий, спинномозковий [41]. У терапії ректоанальних захворювань, безумовно, найбільш доцільним із них є аплікаційний (поверхневий, термінальний) метод [42]. При використанні даного типу місцевої анестезії знеболювальна активність досягається локально завдяки впливу концентрованого розчину місцевого анестетику на поверхню тканини чи слизової оболонки [43].

Кількість місцевих анестетиків, що можуть бути застосовані як АФІ у ректальних лікарських формах, є досить обмеженим. Із даних літературних джерел відомий такий вичерпний перелік як: новокаїн, тримекаїну гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид, бензокаїн (табл. 1.2) [44–47].

Таблиця 1.2

Порівняльна характеристика місцевих анестетиків, що можуть бути застосовані як діючі речовини у РЛФ

Назва	Інтенсивність дії	Токсичність дії	Тривалість настання ефекту	Тривалість місцевої анестезії
Новокаїн	1	1	2	2
Лідокаїну гідрохлориду	1,5	1,2	8	5
Тримекаїну гідрохлориду	2	1,5	9	5
Бензокаїн	1,5	1,5	9	5

Примітка. Характеристика надана у цифровій інтерпретації за шкалою від 1 до 10, де: 1 – найменший результат, 10 – найбільший результат.

У результаті проведеного огляду (табл. 1.2) можна зробити висновок, що серед представлених місцевих анестетиків тільки зразок новокаїну не відповідає

необхідним критеріям знеболення аноректальної зони за показниками тривалості та інтенсивності місцево анестезуючого ефекту [48]. Дане рішення обумовлене фізіологічно нетривалим часом знаходження супозиторіїв у середовищі прямої кишки після введення, що виключає швидку термінальну анестезію даною речовиною [49, 50].

Тому, подальший вибір відповідного місцевого анестетику повинен бути проведений між трьома речовинами: лідокаїном гідрохлоридом, тримекаїном гідрохлоридом та бензокаїном. Дані субстанції володіють необхідними показниками практично-доказової активності, що дозволяє одразу зупинитись на обґрунтованій дозі для обраного АФІ у складі ректальної лікарської форми: для лідокаїну гідрохлориду – 40 мг, для тримекаїну гідрохлориду – 25 мг, для бензокаїну – 100 мг на 1 зразок лікарського засобу [51–56].

Подальший вибір прийнятної діючої речовини із місцево анестезуючим ефектом (як результат аналізу вищенаведених даних) буде проведений у 3 розділі цієї дисертаційної роботи за критеріями фізико-хімічних та технологічних характеристик.

Окрім забезпечення анальгетичного ефекту РЛФ, що призначені для лікування геморою, також повинні впливати на відновлення мікро архітекτονіки прямої кишки. Основним патогенетичним механізмом даної регенерації є: зменшення локальної запальної реакції, зниження венозного стазу, покращення лімфатичного відтоку та венозного тонуусу [57]. У такому випадку перед нами постає закономірне завдання у створенні комбінованого лікарського засобу, що міг би впливати одночасно на декілька ланок патологічного процесу [58].

При аналізі можливих АФІ, для нового лікарського засобу, ми зосередили свою увагу на відомій комбінації речовин-флавоноїдів із фармакотерапевтичної групи ангіопротекторів – діосміні та гесперидині [59]. Їх безперечними перевагами є широкий спектр терапевтичної активності, низька токсичність та наявна широка сировинна база [60]. Окрім того на світовому фармацевтичному ринку існує виключно одна лікарська форма із даною комбінацією діючих речовин – таблетки [61].

Із даних літературних джерел відомо, що флавоноїди мають досить низьку біодоступність при пероральному прийомі [62]. У той час як таргетна дія лікарського засобу із даною комбінацією АФІ могла б забезпечити підвищення ефективності та швидкості настання фармакологічного ефекту [63-66].

Окрім цього встановлено, що пероральний прийом діосміну та гесперидину у дозі 500 мг на одну таблетку може дещо покращувати лімфатичний відтік та зменшувати запальну реакцію. Однак сила фармакологічного ефекту є недостатньою для включення даної комбінації речовин у монотерапію геморою гострого генезу [67, 68].

До того ж цікавим є і той факт, що чимало наукових досліджень підтверджують факт потенційного впливу на мікро архітектоніку прямої кишки саме співвідношення 9:1 діосміну та гесперидину. Додавання гесперидину у подібній комбінації забезпечить синергізм фармакологічних ефектів і прискорить метаболістичні процеси абсорбції та етерифікування у кон'югати глюкуроніда [69–71].

Також дані літературних досліджень свідчать про можливість ймовірного зменшення співвідношення діосміну та гесперидину із дози 500 мг до 150 мг. У наукових статтях існують приклади позитивного досвіду застосування даної комбінації речовин у зниженій дозі при лікуванні захворювань аноректальної зони [72].

Проведений огляд свідчить про актуальність використання діосміну та гесперидину у відмінній від пероральної лікарській формі. Отже, всмоктування даних АФІ безпосередньо у місці розвитку патологічного процесу дозволить значно підвищити біодоступність та загальну ефективність при терапії ректоанальних захворювань [73].

Зважаючи на запропоновану нами стратегію створення комбінації декількох діючих речовин (місцевих анестетиків та флавоноїдів) у одній лікарській формі – наступним кроком стало дослідження можливості створення РЛФ із полікомпонентним дисперсним середовищем.

1.3 Доцільність розроблення супозиторіїв дифільного типу

Аналіз даних літературних джерел дозволяє стверджувати, що використання ректальних лікарських форм у терапії патологій різного генезу продовжує бути актуальною альтернативою ін'єкційному та пероральному шляху доставки АФІ до організму людини [74, 75]. Завдяки анатомічній будові аноректальної зони РЛФ піддаються швидкій дезінтеграції, створюючи необхідну концентрацію лікарських речовин у кров'яному руслі за досить короткий проміжок часу [76].

Класифікація лікарських засобів згідно шляху їх введення відносить ректальні лікарські форми до препаратів, що потрапляють у організм людини через пряму кишку (*per rectum*) та забезпечують терапевтичну дію, уникаючи впливу ензимів та рН ШКТ [77]. Найпоширеніша диференціація РЛФ наведена на (рис.1.2).



Рис. 1.2 Класифікація ректальних лікарських форм

Відмінною ознакою ректальних лікарських форм є можливість проявляти не тільки резорбтивний, але й місцевий ефект. Через це даний тип лікарських форм найчастіше є полікомпонентними системами із декількома АФІ, дія яких одночасно направлена на різні ланки патологічного процесу [78].

Застосування ректальних лікарських форм має значні переваги у порівнянні із іншими шляхами введення. Так, основним позитивним аспектом даного типу ЛФ є можливість взаємодії всієї поверхні лікарського препарату із слизовою оболонкою аноректальної зони [79].

Завдяки близькому розташуванню кровоносних судин у ректоанальному просторі дисперсна фаза, що знаходиться у лікарській формі піддається швидкому метаболізуванню. Цей фактор безпосередньо впливає на фармакодинаміку АФІ, що дозволяє прирівнювати ректальний шлях введення ЛФ до внутрішньом'язового [80].

До найбільш поширеного різновиду ректальних лікарських форм можна віднести супозиторії. Вони здатні розчинятись чи розпадатись при температурі аноректальної зони, тим самим забезпечуючи встановлення необхідних біофармацевтичних показників між ЛЗ та організмом людини [81].

Основні вимоги, що притаманні ректальним супозиторіям, наведені у належній статті ДФУ і регламентуються наступними критеріями відповідності: органолептичними властивостями, однорідністю вмісту, середньою масою, часом розпадання чи часом розчинення, температурою плавлення, мікробіологічною чистотою [82, 83].

Згідно дисперсологічній класифікації Александрова М.О. та Прозоровського О.С. супозиторії відносяться до вільнодисперсних систем і складаються із дисперсної фази та дисперсного середовища (рис. 1.3) [84].

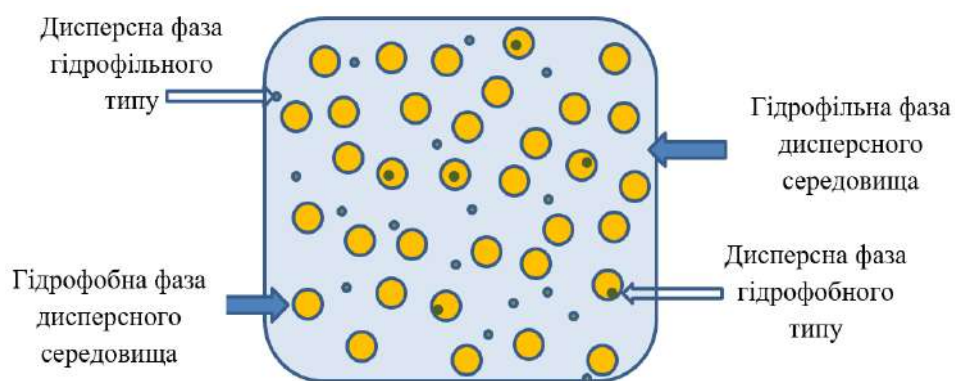


Рис. 1.3 Модельний приклад вільнодисперсної системи ректальних супозиторіїв

Дисперсна фаза є фактором, що обумовлює терапевтичну ефективність лікарської форми. У залежності від фізико-хімічних властивостей АФІ дисперсна

фаза вводиться у підхоже середовище із найкращими для її біофармацевтичного вивільнення показниками [85]. Наприклад, дисперсну фазу гідрофобного типу доцільно додавати до твердого жиру (гідрофобного середовища).

Разом із тим фармакодинамічні характеристики лікарської форми забезпечуються завдяки параметрам дисперсного середовища. Згідно сучасної класифікації виділяють три основні типи супозиторних основ (середовищ), які можуть бути використані при виготовленні РЛФ методом виливання: гідрофобне, гідрофільне та дифільне [86].

Кожен різновид має свої характерні переваги та недоліки, однак вибір доцільного типу утвореної системи першочергово повинен бути орієнтований на покращення біодоступності АФІ [87].

Дисперсна система ректальних супозиторіїв повинна безпосередньо впливати на кінетику вивільнення діючих речовин у організмі людини. Тому у сучасній фармацевтичній технології перевага надається основам, що мають властивості максимально наближені до фізіологічних показників аноректальної зони та забезпечують високу біодоступність для АФІ [88]. Нижче наводиться характеристика кожного із типів дисперсних середовищ.

Гідрофобні основи є поширеним типом дисперсних систем, що використовуються при створенні ректальних супозиторіїв. Завдяки своїм біофармацевтичним показникам основи даного типу надають кращу розподільчу здатність деформованій лікарській форм у ректоанальному просторі. Цей фактор напряму впливає на процеси всмоктування та перерозподілу метаболізованих АФІ після їх потрапляння у кров'яне русло [89, 90]. Приклади гідрофобних супозиторних основ, що широко використовуються у технології ректальних лікарських форм наведені у додатку А.1.

Як видно із додатку А.1. марки гідрофобних основ, що представлені на фармацевтичному ринку України, відрізняються поміж собою співвідношенням гліцеридів, довжиною вуглеводневого ланцюга жирних кислот, наявністю допоміжних речовин та структурно-механічними властивостями. Використання у гідрофобних основах суміші гліцеридів із C_{10} - C_{18} зумовлене винятково твердим

агрегатним станом цих естерів, оскільки сполуки $<C_{10}$ мають незадовільну температуру плавлення, що виключає їх застосування у технології РЛФ [91].

Для забезпечення необхідних структурно-механічних параметрів супозиторні основи сучасної фармацевтичної промисловості створюються як оптимальні сплави із допоміжними речовинами (емульгаторами, регуляторами в'язкості, стабілізаторами) [92].

Відомо, що введені до складу гідрофобних супозиторіїв емульгатори впливають на показники вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, зменшують седиментацію речовин, покращують розподілення деформованої лікарської форми у аноректальній зоні [93].

Регулятори в'язкості напряму впливають на структурно-механічні, формотворчі властивості ЛФ та плинність системи [94].

Стабілізатори є важливими компонентами дисперсної системи, що не тільки нормалізують технологічні показники супозиторної основи, а й забезпечують стійкість дисперсного середовища [95].

За результатами аналізу сучасних гідрофобних супозиторних основ нами був зроблений висновок, що прийнятними структурно-механічними властивостями для фармацевтичної розробки нових РЛФ володіють декілька дисперсних середовищ: Witepsol H37, Witepsol W35, Suppocire A, Suppocire AML, Suppocire AM [96–98]. При використанні даних зразків у технології супозиторіїв ректальних можна досягти найбільш оптимальних показників температури плавлення ($\approx 37,2^{\circ}\text{C}$) та в'язкості ($\approx 65 \text{ mPa}\cdot\text{s}$) для дисперсної системи, що розробляється [99].

Інший тип дисперсного середовища – гідрофільні супозиторні основи. Даний різновид основ має численні технологічні переваги, наприклад: прийнятні структурно-механічні властивості, оптимальне співвідношення температури затвердіння та плавлення, задовільні показники пластичності системи, фізіологічну індиферентність [100]. Приклади деяких із них наведені у додатку А.2.

Проаналізувавши дані із додатку А.2 можна прийти до висновку, що гідрофільні супозиторні основи представлені продуктами полімеризації етиленоксиду (поліетиленоксиду). До безперечних позитивних аспектів

дисперсного середовища у наведених комбінаціях можна віднести: термостабільність, швидке вивільнення споріднених до основи активних фармацевтичних інгредієнтів, відсутність метастабільних модифікацій [101].

Але поряд із певними технологічними перевагами дані основи мають ряд негативних характеристик. Наприклад, через високі показники осмосу існує можливість виникнення подразнюючого впливу на слизову оболонку аноректальної зони, що при наявній патології прямої кишки може призводити до порушення мікро архітекτονіки капілярів та судин [102].

Як альтернативний варіант гідрофільним та гідрофобним основам у технології ректальних супозиторіїв може бути використаний комбінований тип дисперсної системи, а саме дифільне середовище [103].

Дифільна основа є прикладом дисперсного середовища емульсійного типу, твердість якому надають гідрофобні речовини та введені додатково структуроутворюючі компоненти [104]. Також, даний тип основи є заміною монокомпонентним зразкам у разі необхідності комбінування двох та більше взаємо нерозчинних компонентів чи для АФІ із низькими показниками розчинності [105].

Для формування дифільного середовища використовують суміш гідрофобних речовин (сплави тригліцеридів жирних кислот із необхідними структурно-механічними властивостями), гідрофільних речовин (вода, гліцерин), емульгаторів (природного чи синтетичного походження), загусників чи гелеутворювачів [106]. Серед супозиторних основ промислового виробництва даний тип системи не є розповсюдженим, але як можливий варіант комбінації у джерелах літератури наводиться дифільна основа Emulsogel (додаток А.3) [107].

Згідно даних додатку А.3 можна прийти до висновку, що дифільним основам Emulsogel притаманні позитивні структурно-механічні властивості. Однак присутність у складі сплавів поліетиленоксидів унеможлиблює їх використання у ЛЗ.

Враховуючи вищенаведений аналіз супозиторних основ, можна узагальнити, що жоден із зазначених зразків не може бути використаний як монокомпонентна

основа у лікарському засобі, який містить АФІ із різними показниками полярності [108, 109].

Тому, із огляду на необхідність вибору певного дисперсного середовища для РЛФ, ми пропонуємо створення нової дифільної супозиторної основи емульсійного типу. Нововведенням у такій основі буде комбінація гідрофобних компонентів із водою очищеною [110].

Дисперсна система такого типу буде мати наступні позитивні аспекти: 1) відсутність компонентів, що будуть сприяти подразненню аноректальної зони; 2) можлива комбінація декількох АФІ (гідрофільної та гідрофобної природи); 3) покращення біодоступності нерозчинних субстанцій [111].

Однак основною причиною незначної поширеності дифільних основ є складність в утворенні стабільного та структурно-прийняттого дисперсного середовища [112]. Для вирішення даної технологічної проблеми важливим є правильний підбір допоміжних речовин, що будуть сприяти покращенню властивостей РЛФ [113].

1.4 Загальні аспекти використання допоміжних речовин у технології ректальних лікарських форм

При розробці дифільних супозиторних основ важливим технологічним завданням є комбінування різнополярних середовищ у одній дисперсній системі. У такому випадку виникає необхідність у додаткових сполуках, які будуть сприяти структурній стабілізації ЛФ. До подібних речовин можна віднести емульгатори та регулятори в'язкості [114].

Емульгатори – це поверхнево-активні речовини дифільного типу, що орієнтовно розосереджуються на межі розподілу двох середовищ, тим самим призводячи до утворення стабільної системи гідрофільно-гідрофобного типу [115].

Емульгатори є важливим додатковим компонентом двофазних систем, оскільки можуть безпосередньо впливати на утворення однорідних РЛФ, завдяки зменшенню поверхневого натягу гідрофільної фази.

Механізм стабілізації емульгаторами дифільних середовищ направлений на утворення рівноважного стану між взаємо нерозчинними компонентами [116]. Їх основним завданням є орієнтування мономерних молекул ПАР на межі розподілу двох фаз дисперсного середовища [117].

Окрім цього тип обраного емульгатору (додаток А.4) безпосередньо впливає на утворення характерних для РЛФ в'язко-пластичних та структурно-механічних показників [118, 119].

Процес стабілізації емульсій зображено у додатку А.5. Неправильний вибір емульгатору може впливати на виникнення певних системних нестабільностей, що позначаються на біодоступності та якісних характеристиках лікарських засобів (додаток А.6) [120–122].

Причини їх утворення у РЛФ є досить різноманітними, але у цілому їх можна розділити на три групи (додаток А.7) [123, 124].

Із додатку А.6 та додатку А.7 можна зробити висновок, що у технології ректальних лікарських форм кореляція фізичних, хімічних та механічних факторів може змінювати структурні властивості дисперсної системи РЛФ у бажаному діапазоні, оскільки:

1) механічні нестабільності напряду пов'язані із недотриманням критичних параметрів виробничого процесу під час одержання супозиторіїв [125].

2) попередження хімічних нестабільностей між діючими речовинами може бути здійснене завдяки попередньому аналізу молекулярних структур усіх субстанцій, що входять до складу лікарської форми. Для цього можуть бути застосовані такі ресурси як: Chemaxon чи Pubchem [126, 127].

3) фізичні прояви несумісності у супозиторіях здебільшого є прикладом неправильного вибору типу та концентрації емульгаторів [128].

Ще однією важливою характеристикою емульгаторів, що надає можливість передбачити які властивості у більшій мірі превалюють у речовині, є ГЛБ (гідрофільно-ліпофільний баланс) [129].

Значення діапазонів показників ГЛБ, що характеризують емульгатори залежно від направленості дії, наведені у табл. 1.3 [130, 131].

Значення показників ГЛБ

Значення ГЛБ		Тип емульгатору	Характер взаємодії ПАР
ГЛБ < 9	1,5–3,0	Піногасники	ПАР ліпофільного характеру
	3,0–6,0	Емульгатори типу в/м	
	7,0–9,0	Змочуючі речовини (Відбувається інверсія)	
ГЛБ 9,0–11,0			ПАР дифільного типу
ГЛБ > 11	11,0–16,0	Емульгатори м/в	ПАР гідрофільного характеру
	13,0–15,0	Миючі речовини	
	15,0–18,0	Солюбілізатори	

Згідно даних табл. 1.3 для ректальних супозиторіїв дифільного типу найбільш доцільним гідрофільно-ліпофільним балансом є значення у інтервалі від 9 до 11. Для створення подібного ГЛБ доцільно комбінувати декілька емульгаторів із протилежними характерами утворюваних типів емульсій [132].

Ще одним важливим типом допоміжних речовин, що використовують у технології РЛФ є регулятори в'язкості дифільних систем [133].

Регулятори в'язкості – це речовини природного чи синтетичного походження, що завдяки здатності до утворення колоїдних чи ліофільних систем, підвищують в'язкість та мукоадгезивну властивість дисперсних середовищ. Найчастіше дані сполуки одночасно належать до декількох видів допоміжних речовин. Прикладом можуть бути ВМС, які за комплексом характерних властивостей відносяться як до емульгаторів, так і до регуляторів в'язкості. Класифікація регуляторів в'язкості, що можуть бути використані у технології створення ректальних лікарських форм наведена у додатку А.8 [134].

Основними технологічним завданням регуляторів в'язкості є:

1) забезпечення необхідних структурно-механічних властивостей у процесі використання лікарського засобу (для РЛФ: мукоадгезивні характеристики,

рівномірність розподілу дисперсної системи на слизовій оболонці, скорочення часу повної деформації ЛЗ);

2) створення стабільних, упорядкованих зв'язків між дисперсною фазою та дисперсним середовищем [135, 136].

Окрім цього важливим аспектом створення РЛФ є використання правильної концентрації регуляторів в'язкості. Утворення занадто високої в'язкості сповільнює процеси дифузії між лікарським засобом і біологічною мембраною аноректальної зони. Це призводить до зменшення процесів абсорбції у прямій кишці. Недостатня в'язкість впливає на структурні властивості лікарської форми, що викликає прояви нестабільності та формування недостатньої міцності структури [137-139].

Оптимальним є показник в'язкості, що не змінює передбачувану швидкість всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів та регулює рівномірність розподілу дисперсної фази у середовищі лікарської форми [140]. Доцільність використання регуляторів в'язкості у технології РС також пов'язана із можливістю пролонгації дії лікарського засобу. Наприклад, завдяки введенню до складу ректальних лікарських форм високомолекулярних полімерів, час, необхідний для руйнування міцної структури утвореного комплексу, може збільшуватись пропорційно із пролонгацією очікуваного терапевтичного ефекту [141].

На сьогодні існує тенденція до постійного оновлення переліку РВ, які можуть забезпечити необхідні дисперсній системі адгезивні та в'язкісні критерії. Класифікація даних сполук та їх технологічні показники наведені у додатку А.9. Як показують дані додатку А.9, сучасна промисловість надає можливість обрати необхідні регулятори в'язкості, серед зразків із широким діапазоном технологічних характеристик (від 4 до 100000 сПа).

Представлені групи речовин (альгінати, змішані ефіри метилцелюлози та сополімери акрилової кислоти) є найбільш актуальними РВ для дифільних систем. Окрім цього їх важливою технологічною ознакою є можливість створення стабільної дисперсної системи навіть при введенні у мінімальній кількості [142, 143]. Нижче наводить характеристика деяких із них.

Альгірати – це речовини природного походження, що регулюють в'язкість у діапазоні від 4 до 1800 сПа. Торгові марки, що наведені у табл. 1.9 мають властивості до: стабілізування системи, регулювання в'язкості, формування матричної системи (за допомогою утворення комплексу «катион»– альгінат»), контролю вивільнення дисперсної фази. Найбільш розповсюдженими у технології РЛФ є марки альгінатів із превалюванням М над G блоками. Це зумовлено механізмом утворення еластичних зв'язків у комплексі гідроколоїдної системи цих зразків та можливості більш швидкої дезінтеграції ректальних супозиторіїв у аноректальній зоні [144].

ГМПЦ є регулятором в'язкості із широким діапазоном в'язкісних характеристик (від 99 до 100000 сПа). Дана сполука утворює комплекси із контрольованим вивільненням діючих речовин та підходить для використання у ЛЗ, що мають у складі активні фармацевтичні інгредієнти із показниками низької розчинності [145].

Сополімери акрилової кислоти представляють собою допоміжні речовини, серед яких властивостями до регулювання в'язкості володіють сполуки - карбополи. Карбополи є ВМС, утворення зв'язків між мономерами яких відбувається за допомогою етерифікації залишками сахарози чи пентаеритрину. Діапазон регулювання в'язкості знаходить у межах від 4000 до 77000 сПа. При утворенні найбільш стабільного гідроколоїдного комплексу, концентрація карбополу варіюється у межах від 0,5–2. Структурна в'язкість комплексів із цими речовинами регулюється за допомогою додавання сполук лужного походження. Тому, при використанні даного типу речовин-регуляторів, можливі зміни значень рН середовища, що для РС є критичним параметром [146, 147].

У результаті проведеного літературного огляду ми прийшли до висновку про необхідність додаткового введення емульгаторів і регуляторів в'язкості дисперсних систем до складу ректальних супозиторіїв дифільного типу, що розробляються. Даний технологічний прийом дозволить створити лікарський засіб із найбільш прийнятними показниками структурно-механічних, в'язко-пластичних та мукоадгезивних властивостей.

Резюме до розділу 1

Огляд літературних джерел показав, що захворювання аноректальної зони мають мультифакторну етіологію і потребують комплексного впливу на усі ланки патологічного процесу. Аналіз можливих методів підвищення біодоступності виокремлює групу факторів, на які можна впливати у рамках технологічного процесу виготовлення ректальних супозиторіїв.

До основних підходів фармакотерапії аноректальних захворювань можна віднести відновлення мікроархітекτονіки аноректальної зони та мінімізацію больових відчуттів у області прямої кишки. Таким чином, існує доцільність у створенні комбінованого лікарського засобу із включеними до його складу діючими речовинами різної фармакологічної направленості. Як АФІ було обрано місцеві анестетики із термінальною активністю (бензокаїн, лідокаїн гідрохлорид, тримекаїн гідрохлорид), а також комбінацію флавоноїдів із ангіопротекторною дією у співвідношенні 9:1 – комплекс діосміну та гесперидину.

Наведено характеристику сучасних ректальних лікарських форм. За результатами аналізу обрана доцільна форма для подальшої фармацевтичної розробки нового лікарського засобу – ректальні супозиторії. Аргументовано створення дифільної супозиторної основи, що буде мати прийнятні структурно-механічні, в'язкопластичні та мукоадгезивні властивості.

Розглянуто перелік допоміжних речовин, що можуть бути застосовані у технології ректальних супозиторіїв дифільного типу. Встановлено, що для створення дисперсних систем із прийнятними технологічними критеріями, доцільним є додавання емульгаторів та регуляторів в'язкості як складових дифільного середовища.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОЇ РЕКТАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

2.1 Теоретичне обґрунтування фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв із діосміном та гесперидином, прогнозування можливих мультифакторних ризиків

Одним із основних напрямів фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв є обґрунтування технології їх виробництва. Як наслідок, розробка лікарського препарату належної якості та безпеки ґрунтується на комплексі теоретико-практичних засад, модель яких активно використовується при побудові попереднього схематичного плану дослідження (додаток А.10) [148, 149].

Фармацевтична розробка ректальних лікарських форм дифільного типу може бути ускладнена утворенням несумісностей між різнополярними частинами дисперсного середовища чи відсутністю оптимальних біофармацевтичних критеріїв прийнятності для АФІ [150]. Тому, для мінімізації виникнення можливих ризиків, нами були зроблені наступні кроки:

1) виділені основні напрями фармакотерапевтичних підходів до лікування захворювань аноректальної зони;

2) проведено попередній науково-інформаційний пошук у межах вибору об'єкта фармацевтичної розробки;

3) підтверджено доцільність створення лікарського засобу у формі супозиторіїв із діючими речовинами діосміном, гесперидином та місцевим анестетиком;

3) сформовано основні напрями практичної частини дослідження;

4) проаналізовано фактори, що можуть впливати на виникнення ризиків у фармацевтичній розробці.

У результаті попереднього теоретико-аналітичного дослідження нами був запропонований алгоритм розроблення супозиторіїв дифільного типу, що

використовується у даній дисертаційній роботі. Проведено аналіз ризиків, що можуть вплинути на результати експериментальної частини дослідження. Отримані дані були інтерпретовані у вигляді «діаграмі Ішикави» [151, 152]. Сформована графічна структура представлена у додатку А.11.

Окрім того потрібно зазначити, що більшість критичних ризиків, які є притаманними даному типу дослідження, можна розділити на дві великі групи:

- 1) ризики, що виникають у зв'язку із використанням основи дифільного типу;
- 2) ризики, що можуть виникнути при подальшому масштабуванні результатів дослідження в умовах фармацевтичного підприємства [153, 154].

Таким чином, можна зробити висновок, що основний вектор роботи при створенні супозиторіїв ректальних дифільного типу повинен бути направлений на утворення стабільного дисперсного середовища ЛФ. Досягнення даної мети можливе при правильному підборі якісних та кількісних характеристик об'єктів дослідження.

2.2 Об'єкти дослідження

Активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, що були використані у дисертаційному дослідженні (речовини для утворення супозиторної основи, регулятори в'язкості, емульгатори, консерванти), відповідали вимогам нормативно-технічної документації. Субстанції добре вивчені та детально описані у науковій літературі, є придатними до медичного застосування.

Об'єкти дисертаційного дослідження диференціювалися на декілька груп згідно їх технологічних та фармакологічних властивостей.

Характеристика діючих речовин та готового лікарського засобу

Діосмін, Diosmin (Ph Eur 7.0 p.1864, BP 5 p). Food and Drug Administration, UNII 7QM776WJ5N [155, 156]. Вхідний контроль ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

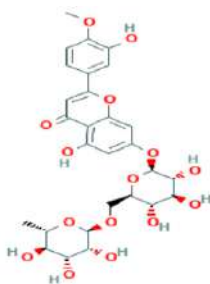


Рис. 2.1 Структурна формула діосміну

IUPAC: 5-гідрокси-2-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-7- [(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6- [(2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-3,4,5-тригідрокси-6-метилоксан-2-іл] оксиметил] оксан-2-іл] оксихромен-4-он.

CAS: 520-27-4

Виробник: (Tayga Shanghai Co., Ltd., Китай). Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/4319/01/01 [157].

Вміст діосміну не менше за 98,2%. Втрата у масі при висушуванні не більше за 5,3%. За органолептичними характеристиками представляє собою порошок від світло-жовтого до сіро-жовтого кольору, із превалюванням мілкої дисперсної фракції. Характерний запах – відсутній.

Температура плавлення – 277–278°C. Погано розчинний у етанолі та воді (log P = -0,762) [158].

Гесперидин. Food and Drug Administration, UNII BD70459150. Вхідний контроль ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

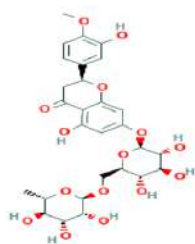


Рис. 2.2 Структурна формула гесперидину

IUPAC: (2S)-5-гідрокси-2-(3-гідрокси-4-метоксифеніл) -7- [(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-тригідрокси-6-[(2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-3,4,5-тригідрокси-6-метилоксан-2-іл] оксиметил] оксан-2-іл] окси-2,3-дигідрохромен-4-он.

CAS: 520-26-3

Виробник: (Tauga Shanghai Co., Ltd., Китай). Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/14549/01/01 [159].

Вміст гесперидину є не меншим за 90,1%. Втрата у масі при висушуванні не більше за 5,9%. За органолептичними характеристиками представляє собою порошок від світло-жовтого до білого кольору, із превалюванням мілкої дисперсної фракції. Характерний запах – відсутній. Температура плавлення – 262°C. Погано розчинний у етанолі та воді (log P = -1,1) [160].

Бензокаїн (ДФУ 2.0 т.2 с.91), *Benzocaine* (Ph Eur 7.0 p.1466; JP 15th. p.644, BP 2 p. Food and Drug Administration, UNII U3RSY48JW5 [82, 155, 156, 161]. Вхідний контроль ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

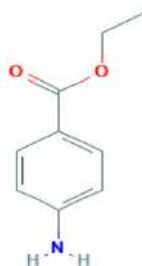


Рис. 2.3 Структурна формула бензокаїну

IUPAC: Етил-4-амінобензоат

CAS: 23239-88-5

Виробник: (Changzhou Sunlight Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/12132/01/01 [162].

Кристалічний білий порошок, слабогіркового смаку, без запаху. Температура плавлення – 92°C. Легко розчинний у етанолі та хлороформі, розчинний у жирах, малорозчинний у воді (log P = 1,86) [163].

Лідокаїну гідрохлорид (ДФУ 2.0 т.2 с.401), *Lidocaine hydrochloride*, (Ph Eur 7.0 p.2366, JP 15th. p.818, BP 5 p.). Food and Drug Administration, UNII V13007Z41A [82, 155, 156, 161]. Вхідний контроль ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

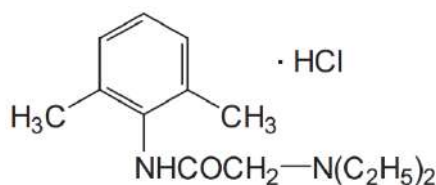


Рис. 2.4 Структурна формула лідокаїну гідрохлориду

IUPAC: 2,6-диметил-N,N-диетиламіноацетаніліда гідрохлорид

CAS: 6108-05-0

Виробник: (Societa Italiana Medicinali Scandicci srl (S.I.M.S. srl), Італія). Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/1219/01/01 [164].

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легкорозчинний у воді, спирті і хлороформі, нерозчинний у ефірі ($\log P = 2,44$) [82, 165].

Тримекаїну гідрохлорид Food and Drug Administration, UNII IN1233R0JO. Вхідний контроль ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

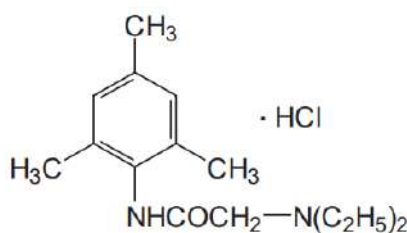


Рис. 2.5 Структурна формула тримекаїну гідрохлориду

IUPAC: Гідрохлорид 2,4,6-триметиланіліда N,N-диетиламінооцтової кислоти.

CAS: 616-68-2

Виробник: (Interpharma Praha, a.s., Чехія). Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/14185/01/01 [166].

Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у спирті та хлороформі, практично нерозчинний у ефірі. ($\log P = 2,41$) [167].

Супозиторії ректальні під умовною назвою: «Андігес». Лікарський засіб представляє супозиторії ректальні типу «циліндр із загостреним кінцем», однорідні, світло-жовтого кольору, без специфічного запаху. Середня маса зразку $4,0 \pm 0,1$. Як препарат порівняння був використаний «Супозиторії обліпихові» (ПАТ

«Монфарм», Україна; код АТХ А16АХ), застосування якого показано при геморої та інших захворювань прямої кішки.

Зразки супозиторіїв для дослідження були виготовлені наступним чином. У лабораторний реактор із нержавіючої сталі, що обладнаний лопатевою мішалкою, поміщували попередньо зважені компоненти гідрофільної фази дисперсного середовища (воду очищену та альгінат натрію). Проводили перемішування зі швидкістю 200 обертів/хв до утворення візуально-однорідної системи протягом 10 хв. Отриману масу залишали на 20 хв для структурування. Додавали АФІ (діосмін та гесперидин). Паралельно на водяній бані проводили сплавлення компонентів гідрофобного середовища: Witepsol, Montanov L та сорбітану стеарату (температура та час нагрівання залежали від комбінації фізичних констант кожного із компонентів гідрофобної фази). Додавали АФІ неполярної природи та інші допоміжні речовини (кальцію стеарат, ніпагін та ніпазол). Далі проводили змішування компонентів (200 об/хв) при постійній температурі ($50 \pm 5^\circ\text{C}$). Після утворення гомогенної системи здійснювали охолодження отриманої маси до температури виливання ($\sim 38^\circ\text{C}$) та фасували супозиторну масу у чарунки із полівінілхлоридної плівки. Отримані супозиторії зберігали у щільно закупореній тарі при кімнатній температурі.

Характеристика допоміжних речовин

Для оптимізації структурно-механічних характеристик супозиторіїв ректальних та покращення біодоступності АФІ, нами були використані допоміжні речовини, опис яких представлений нижче.

Твердий жир (ДФУ 2.0 т.2 с.608-610), *Adeps solidus* (Ph Eur 7.0 р.2146), *Hard fat* (USP-NF р.3334) [82, 155, 168]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19В22-1451.

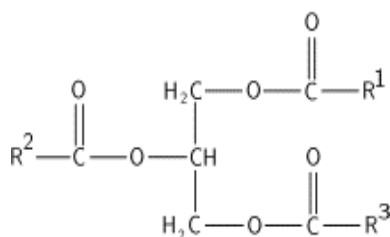


Рис. 2.6 Структурна формула твердого жиру

Witepsol H37: температура плавлення: 36-38°C; кислотне число: максимально до 0,5 мг КОН/г; гідроксильне число: максимально до 3 мг КОН/г; перекисне число: максимально до 3.0 meq O/кг; число омилення: 225-245 мг КОН/г. *Виробник*: (IOI Oleo GmbH, Німеччина, специфікація продукту №PH0031).

Witepsol W35: температура плавлення: 35,5-37,5°C; кислотне число: максимально до 0,5 мг КОН г; гідроксильне число: 25-35 мг КОН/г; перекисне число: максимально до 3.0 meq O/кг; число омилення: 225-235 мг КОН/г. *Виробник*: (IOI Oleo GmbH, Німеччина, специфікація продукту №PW0126).

Suppocire A: температура плавлення: 34-38°C; кислотне число: максимально до 0,5 мг КОН/г; гідроксильне число: 20-30 мг КОН/гг перекисне число: максимально до 3.0 meq O/кг; число омилення: 215–225 мг КОН/г. *Виробник*: (Gattefosse, Франція, специфікація продукту № 19B12-1013).

Suppocire AML: температура плавлення: 34-38°C; кислотне число: максимально до 10 мг КОН/г; гідроксильне число: 20-30 мг КОН/гг перекисне число: максимально до 3.0 meq O/кг; число омилення: 220-225 мг КОН/г. *Виробник*: (Gattefosse, Франція, специфікація продукту № 19C08-1112).

Suppocire AM: температура плавлення: 34–38°C; кислотне число: максимально до 10 мг КОН/г; гідроксильне число: 20–30 мг КОН/гг перекисне число: максимально до 3.0 meq O/кг; число омилення: 215–220 мг КОН/г. *Виробник*: (Gattefosse, Франція).

Білі або майже білі пластинки, без запаху. Нерозчинні у воді. Добре розчинні у диетиловому ефірі, толуолі та н-гексані [169].

Вода очищена (ДФУ 2.0 т.2 с.129-132), *Aqua purificata* (Ph Eur 7.0 p.3224), *Purified Water* (USP-NF, BP, JP 15th.) [82, 155, 156, 161, 168].

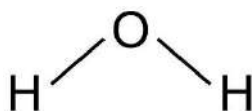


Рис. 2.7 Структурна формула води

IUPAC: Oxidane

CAS: 7732-18-5

Прозора безбарвна рідина, без запаху та смаку. Добре змішується із речовинами гідрофільної природи ($\log P = -1,38$) [170].

Натрію альгінат (Protanal CR8133), Sodium alginate (Ph Eur 7.0 p.2909). Food and Drug Administration, UNII C269C4G2ZQ [155]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 18/09/09-21

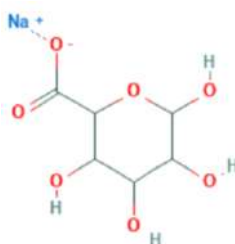


Рис. 2.8 Структурна формула натрію альгінату

IUPAC: Натрію 3,4,5,6-тетрагідроксиоксан-2-карбоксилат

CAS: 9005-38-3

Виробник: (FMC Biopolymer ltd, Великобританія).

Порошок аморфної будови, світло-жовтого кольору, без запаху. При розчиненні у воді утворює гідроколоїдний гель. Співвідношення G та M блоків 4:6. В'язкість 1% розчину- 15-45 кПа [171, 172].

Гідроксипропілметилцелюлоза (SheffCel 60HD15), Hydromellose (Ph Eur 7.0 p.2219, BP 6p.) [155, 156], *Hydroxypropylmethylcellulose (JP 15th p. 741)* [161]. *Food and Drug Administration, UNII 3NXW29V3WO.* Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19/03/062019-03.

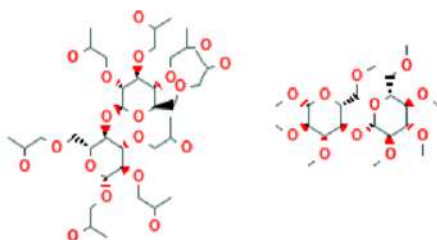


Рис. 2.9 Структурна формула гідроксиметилпропілцелюлози

IUPAC: 2-[6-[4,5-біс(2-гідроксипропокси)-2-(2-гідроксипропоксиметил) -6-метоксиоксан-3-іл]окси-4,5-диметокси-2-(метоксиметил)оксан-3-іл]окси-6-(гідроксиметил)-5-метоксиоксан-3,4-діол

CAS: 9004-65-3

Виробник: (Kerry ltd, Угорщина, специфікація)

Білий порошок аморфної будови, без запаху. При розчиненні у холодній воді утворює гідроколоїдний гель. В'язкість 1% розчину- 15 кПа [173].

Montanov L (Cetearyl Alcohol & Alkyl Glucoside). Food and Drug Administration, UNII 2DMT128M1S; K67N5Z1RUA. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № PPML-18-03.

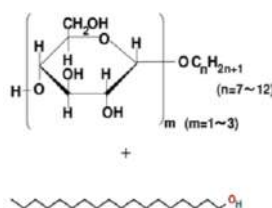


Рис. 2.10 Структурна формула Montanov L

IUPAC: гексадекан-1-ол- окдодексан-1-ол & (3R,4S,5S,6R)-2-додекокси-6-(гідроксиметил)оксан-3,4,5-тріол.

CAS: 67762-27-0; 27836-64-2

Виробник: (Seppic ltd, Франція).

Білі округлі гранули, без запаху. Нерозчинний у воді. Ефективний у широкому рН діапазоні - 3-11. Температура плавлення ~ 66–72°C. HLB=10. Тип емульгатора: неіоногенний [174].

Span 60, Sorbitani stearas (Ph Eur 7.0 p.2962) Food and Drug Administration, UNII NVZ4I0H58X [155]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 06601/18-09.

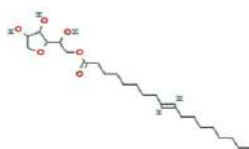


Рис. 2.11 Структурна формула Span 60

IUPAC: [2-(3,4-дигідроксиоксолан-2-іл)-2-гідроксиетил] октадеканоат

CAS: 1338-43-8

Виробник: (Арома-zone, Франція).

Жовті асиметричні пластинки, без запаху. Нерозчинний у воді. Температура плавлення $\sim 80^{\circ}\text{C}$. HLB=4,3-10. Ефективний у широкому pH діапазоні – 4–10. Тип емульгатора: неіоногенний [175].

Montanov 202 (Arachidyl Alcohol & Behenyl Alcohol & Arachidyl Glucoside). Food and Drug Administration, UNII 1QR1QRA9BU; 9G1OE216XY; 6JW35JOOJ. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № PPM202-18-10

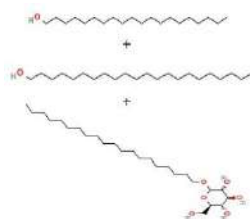


Рис. 2.12 Структурна формула Montanov 202

IUPAC: ікозан-1-ол & докозан-1-ол & (2R,3S,4S,5R)-2-(гідроксиметил)-6-ікозооксиоксан-3,4,5-триол

CAS: 629-96-9; 661-19-8; 100231-68-3

Виробник: (Seppic ltd, Франція)

Білі округлі гранули, без запаху. Нерозчинний у воді. Ефективний у широкому pH діапазоні - 3–11. Температура плавлення $\sim 65\text{--}85^{\circ}\text{C}$. HLB=10-12. Тип емульгатора: неіоногенний [177].

Tween 80, Polysorbatum 80 (Ph Eur 7.0 p.2756) [155], Polysorbate 80 (JP 15th. P.1007) [161]. Food and Drug Administration, UNII 6OZP39ZG8H. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 8. 22187. 0055.

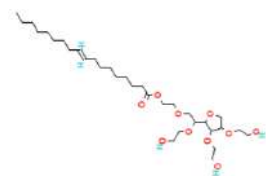


Рис. 2.13 Структурна формула Tween 80

IUPAC: 2-[2-[3,5-біс(2-гідроксиетокси)оксолан-2-іл]-2-(2-гідроксиетокси)етокси] етил (Е)-октадек-9-еноат

CAS: 9005-65-6

Виробник: (Merck KGaA, Німеччина)

В'язка рідина бурштинового кольору, зі слабким запахом та гіркуватим смаком. Діапазон pH=5,0-8,0. HLB=15–15,6. Тип емульгатора: неіоногенний [177].

Ceteareth-20, Stearyl alcohol (Ph Eur 7.0 p.2991, JP 15th p. 1117) [155, 161]. Food and Drug Administration, UNII 2KR89I4H1Y. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19.00012A.



Рис. 2.14 Структурна формула Ceteareth-20

IUPAC: октадекан-1-ол

CAS: 112-92-5

Виробник: (Sterling, Індія)

Блідо-жовті тверді гранули, без запаху. Нерозчинні у воді. Діапазон pH – 5,5-8,0. HLB=10-15,3. Тип емульгатора: неіоногенний [178].

Easynov (Octyldodecanol & Octyldodecyl xyloside & PEG-30 dipolyhydroxystearate). *Food and Drug Administration, UNII 461N1O614Y; 8Z6VNR46QM; 9713Q0S7FO.* Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № PPE-19-01.

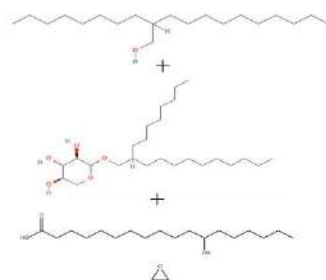


Рис. 2.15 Структурна формула Easynov

IUPAC: 2-октілдодекан-1-ол & (2R,3R,4S,5R)-2-(2-октілдодекасі)оксан-3,4,5-тріол & 12-гідроксіоктадеканова кислота

CAS: 5333-42-6; 2135791-78-3; 827596-80-5

Виробник: (Seppic ltd, Франція)

В'язка світло-бежева рідина, при нагріванні стає прозорою, без запаху. Нерозчинна у воді. Діапазон pH – 6,5-7,5. HLB=10-15,0. Тип емульгатора: неіоногенний [180].

Ercawax CE V (Glyceryl Stearate Citrate). Food and Drug Administration, UNII WH8T92AO65. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19-J50035.

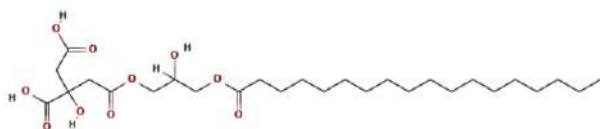


Рис. 2.16 Структурна формула Ercawax CE V

IUPAC: 2-гідрокси-2-[2-(2-гідрокси-3-октадеканоїлоксипропокси)-2-оксоетил] бутандоїнова кислота

CAS: 50825-78-0

Виробник: (ECRA Group, Італія)

Блідо тверді гранули, без запаху. Нерозчинні у воді. Діапазон pH – 6,5–7,5. HLB=6,8–12. Тип емульгатора: неіоногенний [181].

Диметилсульфоксид (ДФУ 2.0 т.2 с.199) [82], Dimethylis sulfoxidum (Ph Eur 7.0 p.1858) [155]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № PPE-19-01.

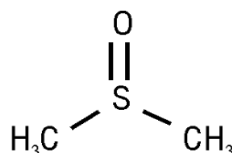


Рис. 2.17 Структурна формула диметилсульфоксиду

IUPAC: метилсульфінілметан

CAS: 67-68-5

Виробник: (Галичфарм, Україна). Номер реєстраційного посвідчення на території України UA/14185/01/01 [182].

Прозора рідина, практично без запаху. Температура плавлення = 18°C. Температура кипіння = 189°C [183].

Кальцію стеарат, Calcium Stearate (Ph Eur 7.0 p.1858, JP 15th p.400) [155, 161]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19-22942814.003.

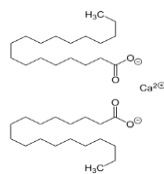


Рис. 2.18 Структурна формула кальцію стеарату

IUPAC: кальцію октадеканоат

CAS: 1592-23-0

Виробник: (Електрогазохім, Україна)

Білий дрібнодисперсний порошок із специфічним запахом. Практично не розчинний у етанолі, естері та воді [184].

Ніпагін, *Метилпарагідроксибензоат* (ДФУ 2.0 т.2 с.444) [82], *Methylis parahydroxybenzoas* (*Ph Eur* 7.0 p.2477, *JP* 15th p. 878) [155, 161]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № ХМРҮ-190909.

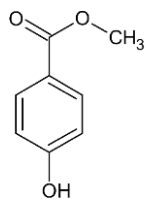


Рис. 2.19 Структурна формула ніпагіну

IUPAC: метил-4-гідроксибензоат

CAS: 99-76-3

Виробник: (Hefei trandchem co,ltd, Китай)

Білий кристалічний порошок, без запаху. Розчинний у жирах, етанолі та гарячій воді. Антимікробна активність проявляється при рН 4,0-8,0 [185].

Ніпазол, *Пропілпарагідроксибензоат* (ДФУ 2.0 т.2 с.565) [82], *Propilis parahydroxybenzoas* (*Ph Eur* 7.0 p.2813, *JP* 15th p. 1039) [155, 161]. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № ХРРҮ-200106.

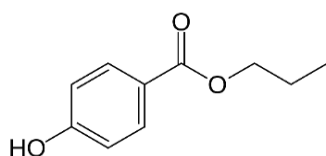


Рис. 2.20 Структурна формула ніпазолу

IUPAC: пропіл-4-гідроксибензоат

CAS: 99-76-3

Виробник: (Hefei trandchem co,ltd, Китай)

Білий кристалічний порошок, без запаху. Розчинний у жирах, етанолі та гарячій воді. Антимікробна активність проявляється при pH 4,0-7,6. [186]

Leucidal SF Max (Lactobacillus Ferment) Food and Drug Administration, UNII 9913I24QEE. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 14-2020-01.

CAS: 84775-94-0

Виробник: (Active Micro Technologies, Італія)

Рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом. Розчинна у воді та пропіленгліколі. Антимікробна активність проявляється при pH 3,0-7,5 [187].

Euxyl PE 9010 (Phenoxyethanol & Ethylhexylglycerin) Food and Drug Administration, UNII HIE492ZZ3T; 147D247K3P. Вхідний контроль згідно специфікації на продукту № 19-pe-31.

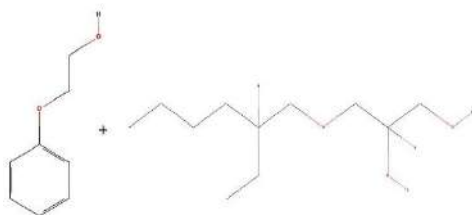


Рис. 2.21 Структурна формула Euxyl PE 9010

IUPAC: 2-феноксietанол & 3-(2-етилгексози) пропан-1,2-діол

CAS: 122-99-6; 70445-33-9

Виробник: (Ashlend, Німеччина)

Рідина жовтого кольору зі специфічним запахом. Розчинна у жирах. Антимікробна активність проявляється при pH 1,0-12 [188].

2.3 Методи дослідження

При виконанні дисертаційної роботи були використані сучасні методи досліджень, що дозволили провести всебічний аналіз модельних зразків супозиторіїв. Також, для оцінки показників якості готової лікарської форми, були запропоновані альтернативні варіанти досліджень. Використання даних методів

обґрунтовувалось тим, що за структурно-механічними характеристиками лікарським засобам із дисперсною системою дифільного типу одночасно притаманні властивості як супозиторіїв, так і емульсій [189].

Органолептичні дослідження

Опис (ДФУ, вид.2, Т.1) [82].

Однорідність (ДФУ, вид.2, Т.1) [82].

Фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження

Кристалографічний аналіз (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.9.37) [82]. Кристалографічні характеристики зразків досліджували за допомогою мікроскопічного методу (мікроскоп – «Konus Academi»; камера – «DLT-Cam Basic 2MP»; програмне забезпечення для обробки даних – «DLTCamViewer»). Проводили вивчення видимих у полі зору часток, шляхом аналізування їх поверхні, геометричних характеристик та розміру домінантних фракцій.

Для підтвердження ізодіаметричності зразків розраховували значення фактору форми (k) за формулою 2.1:

$$k = \frac{W}{L}, \quad (2.1)$$

де k – фактор форми;

W – ширина;

L – довжина.

Частинки вважались ізодіаметричними, якщо $k \rightarrow 1$. Для підтвердження наближення зразків до правильної геометричної форми розраховували коефіцієнт сферичності за формулою 2.2:

$$K_s = \frac{d_{\max}}{d_{\min}}, \quad (2.2)$$

де K_s – коефіцієнт сферичності;

$d_{\max}$ – максимальний діаметр;

$d_{\min}$ – мінімальний діаметр.

Форма частинок вважається сферичною, якщо $1 \leftarrow K_s$.

Також, для частинок із невстановленою геометричною формою, використовувався показник діаметру Ферета (D_f). Дана величина отримується шляхом виміру відстані між двома довільними точками на протилежних сторонах досліджуваного елементу.

Вивчення мікроелементного складу активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного походження (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.2.22) [82]. Вивчення проводилось у ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України методом атомно-емісійної спектрофотометрії. Розрахункові параметри зразків: 1) діосмін ($m_{\text{наважки}}=0,9771$ г; $m_{\text{золи}}=0,0003$; 2) гесперидин ($m_{\text{наважки}}=0,8049$ г; $m_{\text{золи}}=0,0037$ г). Як референтні градувальні зразки використовували суміш оксидів та солей металів, що притаманні досліджуваним речовинам [190].

Водневий показник (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.2.3) [82]. Пробопідготовку супозиторіїв ректальних під умовною назвою «Андігес» здійснювали за наступною методикою:

- 1) 1 мг зразку супозиторію поміщали у мірну колбу ємністю 100 мл;
- 2) додавали 70 мл води очищеної;
- 3) паралельно проводили перемішування зразку і підігрівання мірної колби на водяній бані (температура досліджу = $50 \pm 0,5^\circ\text{C}$)
- 4) здійснювали охолодження до 38°C ;
- 5) доводили водою очищеною об'єм у мірній колбі до 100 мл;
- 6) проводили визначення міри рН отриманого водного розчину 1% концентрації [191].

Температура плавлення. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.2.15) [82]. Проведення даного типу досліджень для ректальних супозиторіїв дифільного типу можливе при кількісному вмісті гідрофільної фази дисперсного середовища менше ніж 50% від загальної маси зразку. Для ректальних супозиторіїв дифільного типу температура плавлення не повинна перевищувати $37,2^\circ\text{C}$.

Температура затвердіння (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.2.18) [82] Для проведення досліду була використана ємність Дьюара (тип – лабораторний, двостінний; об'єм – 30 мл). Розплавлену при 50°C супозиторну основу вносили у внутрішній циліндр посудини, заповнюючи 3/4 об'єму. Прилад закривали пробкою та прикріплювали термометр лабораторний (ціна поділки – 0,1°C). Отриману конструкцію поміщали у циліндр із водою постійної температури (30°C).

Проводили перемішування зразку, до появи помутніння дисперсної системи. Після чого давали охолонуть без перемішування. Температурой застигання вважали час, після якого помутніння не зникало навіть при додатковому механічному перемішуванні [192].

Рентгенодифракційний аналіз. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.33) [82]. Дослідження здійснювали на дифрактометрі рентгенівському порошковому «ДРОН-3.0» у монохроматизованому випромінюванні (мідний спектр, $\lambda=1,54056$ А). Ідентифікація речовин проводилась шляхом порівняння еталонів із отриманими дифрактограмами.

Термогравіметричний аналіз. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.2.34) [82]. Як прилад використовували дериватограф «Q-1500-D» (МОМ, Угорщина) із системою «F.Paulic, J. Paulic, L.Erdey». Умови дослідження (діапазон температури – 22–500°C; метод роботи: нагрівання зразків у керамічних тиглях) та режим роботи (швидкість підвищення температури – 2,5°C, маса наважки – 100 мг, еталон – прожарений Al_2O_3) були типовими для даного виду субстанції.

Метод лазерної дифракції. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.31) [82]. Дослідження проводилось на лазерному аналізаторі розміру частинок «Mastersizer 3000» (Malvern PANalytical). Для визначення гранулометричного складу у диспергатор пристрою вносили 1 мл досліджуваного зразку ($t - 37,2^\circ\text{C}$). отримані дані опрацьовані за допомогою програмного забезпечення «Mistersizer 3000 v.3.62».

Визначення гігроскопічності субстанцій. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.5.11) [82].

Розчинність субстанцій. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.) [82].

Метод визначення типу дисперсного середовища. Краплю розплавленого зразку та краплю водного розчину метиленового синього поміщували на предметне

скло. Проводили часткове змішування крапель лабораторною скляною палкою. Отриманий зразок мікроскопіювали на оптичному приладі Konus Academi. Результати інтерпретували за наступними характеристиками:

1) дисперсна система вважається середовищем із превалюванням гідрофільної фази над гідрофобною якщо: при мікроскопіюванні були виявлені забарвлені сині ділянки (взаємодія барвника з полярною частиною), встановлена наявність окремих білих крапель на синьому фоні (взаємодія барвника із полярною частиною);

2) дисперсна система вважається середовищем із превалюванням гідрофобної фази над гідрофільною якщо: при мікроскопіюванні була виявлена чітка межа між розплавленим зразком та барвником (невзаємодія барвника із неполярною частиною).

Для підтвердження гідрофобності дисперсного середовища проводили додатковий дослід із неполярним барвником Суданом III. Зразок вважається таким, у якому домінує гідрофобна частина, якщо при мікроскопіюванні були виявлені білі краплі (не взаємодія Судану III із полярною частиною) на рожевому фоні [193].

Метод визначення стабільності дисперсного середовища (ДСТУ 29188.3-91). Дослідження стабільності дисперсного середовища проводили одразу після кінцевої гомогенізації супозиторної маси (табл. 2.1). У мірний циліндр вносили 10 мл розпавленої лікарської форми.

Отриманий дослідний зразок розміщували у лабораторному сухо повітряному термостаті ТС-80М-2 ($t=38\pm0,5^{\circ}\text{C}$; час дослідів=24 години).

Стабільність досліджувалась за наступними показниками:

1) об'єм розділення гідрофобної чи гідрофільної частин до загального об'єму дисперсного середовища (формула 2.3)

2) органолептичного аналізу зовнішнього вигляду дисперсного середовища через певний проміжок часу (у разі, якщо визначити об'єм розшарованих фаз неможливо).

Після отримання результатів проводять візуальне порівняння із характеристикою, наведеною у таблиці 2.1. [194].

Дослідження стабільності дисперсного середовища

Індекс	Оцінка стану дисперсної системи	Характеристика
0	НД	Повне розшарування дисперсного середовища протягом 0,5 години
1	НД	Розшарування дисперсного середовища на 3 фази (залишок дисперсного середовища, гідрофобна, гідрофільна частини) на протязі 0,5 годин. При цьому: $V_{дс} < (V_{гб} + V_{гф})$
2	НД	Розшарування дисперсного середовища на 3 фази (залишок дисперсного середовища, гідрофобна, гідрофільна частини) на протязі 0,5 годин. При цьому: $V_{дс} \sim (V_{гб} + V_{гф})$
3	НД	Розшарування дисперсного середовища на 3 фази (залишок дисперсного середовища, гідрофобна, гідрофільна частини) на протязі 0,5 годин. При цьому: $V_{дс} > V_{гб} + V_{гф}$
4	НД	Протягом 0,5 годин не спостерігалось розшарування дисперсного середовища, але через 2 години проходила сепарація однієї чи двох фаз. При цьому: $V_{дс} \leq (V_{гб} + V_{гф})$
5	НД	Спостерігається відділення однієї чи двох фаз протягом 2 годин досліду. При цьому: $V_{дс} > (V_{гб} + V_{гф})$
6	НД	Спостерігалось виділення невеликої кількості гідрофобної і гідрофільної фази чи утворення видимих оку великих «пластівців» з фаз коагульованої дисперсної системи
7	УЗ	Спостерігалось виділення невеликої кількості гідрофобного середовища чи утворення видимих оку малих «пластівців» з фаз коагульованої дисперсної системи
8	УЗ	Протягом 2 годин дисперсне середовище залишається однорідним, але через 24 години спостерігається виділення більш ніж 10% гідрофобної фази чи утворення видимих оку великих «пластівців» з фаз коагульованої дисперсної системи
9	ЗВ	Після 24 годин досліду спостерігається виділення невеликої кількості гідрофобної фази чи появи видимих оку малих «пластівців» коагульованої дисперсної фази
10	ЗВ	Протягом 24 годин досліду дисперсна система залишається однорідною

Примітки:

1. НД – незадовільно;
2. УЗ – умовно задовільно;
3. ЗВ – задовільно

$$S_{\text{дс}} = \frac{V_{\text{дс}}}{V_{\text{дс}} * V_{\text{гб}} * V_{\text{гф}}} * 10, \quad (2.3)$$

де $S_{\text{дс}}$ – стабільність дисперсної системи,

$V_{\text{дс}}$ – об'єм нерозшарованого дисперсного середовища, мл;

$V_{\text{гб}}$ – об'єм гідрофобної частини дисперсного середовища, що виділилась при проведенні дослідів, мл;

$V_{\text{гф}}$ – об'єм гідрофільної частини дисперсного середовища, що виділилась при проведенні дослідів, мл.

Мукоадгезія. Дослідження проводилось на базі Литовського університету медичних наук за допомогою текстурного аналізатору TA.XTEexpressC (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, Великобританія). Для проведення роботи використовували систему «зворотна екструзія». Зразки супозиторіїв із однієї серії плавили при температурі 37,2°C. 50 мл отриманого розплаву поміщали у контейнер для дослідження (об'єм 100 мл), попереджуючи утворення можливих нерівностей поверхні. Проводили фіксування контейнеру зі зразком під робочою платформою (поршневим диском діаметром 40 мм). Для калібрування приладу здійснювали три послідовні серії дослідів, вивчаючи швидкість руху (2 мм/с) та глибину введення (10 мм) платформи. Дослідження характеристик адгезії розплавлених зразків здійснювали на основі одержаного кореляційно-типового графіку час-сила (рис. 2.22) [195, 196]

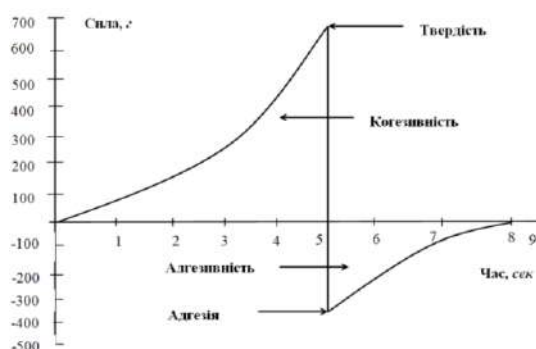


Рис. 2.22 Типовий графік дослідження показника мукоадгезії супозиторіїв ректальних

Рух робочої платформи вниз створював позитивну частину графіку: при максимальній точці стиснення деформована структура показувала найбільшу твердість, що притаманна розплаву, а двовірна площа значень по осям x-y вище нуля – когезивну здатність до структурування дисперсної системи. Чим вище значення, тим більша структурно-механічна щільність зразку. Повернення робочої платформи у початкове положення утворювало негативну частину графіку: момент відриву поршневого диска демонстрував максимальний опір зразу- точку адгезії, а двовірна площа значень по осям x-y вище нуля – здатність до утворення структурованих зв'язків між розплавом та поверхнею платформи. Чим вище значення, тим більше енергії потрібно для деформування утворених контактів, і відповідно, тим кращою є здатність до адгезії [197]. Отримані під час дослідження результати оброблено за допомогою програмного забезпечення «Exponent Connect».

Твердість. Дослідження проводилось на базі Литовського університету медичних наук за допомогою текстурного аналізатору TA.XTEpressC (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, Великобританія). Для проведення роботи використовували систему «циліндричний зонд» із робочою платформою «P/5N-стандартна голка із нержавіючої сталі». Для калібрування приладу виконували три послідовні серії дослідів, вивчаючи швидкість руху (2 мм/с), глибину введення (3 мм) та постійну силу навантаження (5 кг) платформи. Зразок супозиторію закріплювали на нерухомій частині приладу під робочою платформою. Дослідження характеристик твердості зразків супозиторіїв здійснювали на основі одержаного кореляційно-типового графіку час-сила (рис. 2.23) [198].

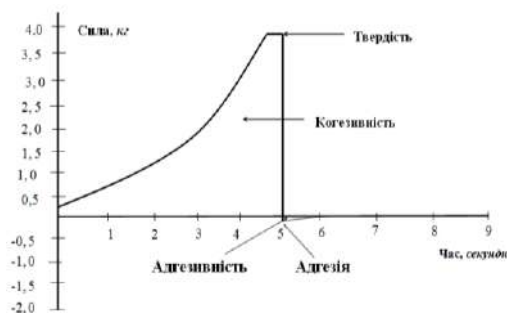


Рис. 2.23 Типовий графік дослідження показника твердості супозиторіїв ректальних

Рух робочої платформи вниз створював позитивну частину графіку: при максимальній точці проникнення у зразку фіксувалась найбільша твердість, а двовірна площа значень по осям х-у вище нуля показувала когезивні характеристики фаз дисперсного середовища. Чим вище значення, тим більша структурно-механічна твердість зразку. Повернення робочої платформи у початкове положення утворювало негативну частину графіку: момент зрушення голки демонстрував максимальний опір зразу- точку адгезії, а двовірна площа значень по осям х-у вище нуля – здатність до утворення структурованих зв'язків між зразком та рівномірною поверхнею голки [199]. Отримані під час дослідження результати оброблено за допомогою програмного забезпечення «Exponent Connect»

Метод дослідження осмотичних властивостей. Дослідження осмотичних властивостей основ супозиторіїв проводилось методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Схема діалізатору, що використовувався під час дослідів, наведена на рис. 2.24.

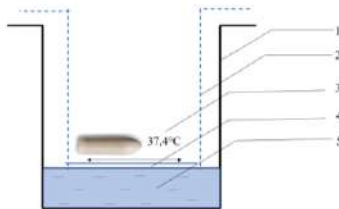


Рис. 2.24 Схема діалізатору: 1– камера для діалізу; 2–внутрішній циліндр; 3– розплав супозиторію; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – буферний розчин

Напівпроникна мембрана (інертний пористистий матеріал полімерно-природного походження «Cuprophane»: товщина = $11,5 \pm 0,5$ мкм; відсічення по молекулярній масі = 20 кДа, тип = 150 рт; площа = 2000 мм^2) була прикріплена до нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізаційної камери. Для проведення дослідів був підготовлений фосфатний буферний розчин із рН 7,3. Щоб запобігти похибкам при інтерпретуванні результатів, напівпроникна мембрана була попередньо замочена у 20 мл буферного розчину на 12 годин.

Наважку розплавленого до 37,4 °C зразку (маса=10,0±0,1 г) рівномірно розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани. У діалізаційну камеру поміщали точно відміряну кількість буферного розчину та зверху розміщували внутрішній циліндр із зразком. Випробування проводилось при температурі 37,4°C у сухоповітряному термостаті ТС-80М-2 впродовж 6 годин. Протягом кожних 60 хв проводили вимірювання маси внутрішнього циліндру (до постійного значення маси) на аналітичних вагах (точність=0,001г), попередньо промокнувши його зовнішній бік фільтрувальним папером. Протягом часу проведення експерименту підтримували об'єм буферу на початковому рівні. За різницею між зважуваннями була встановлена кількість буферу, що поглиналася основою [200, 201].

Вивчення реологічних властивостей (ДФУ вид.2, Т.1 п. 2.2.10). Дослідження структурно-механічних властивостей зразків супозиторних основ здійснювали на ротаційному віскозиметрі «MYR 3000» із використанням системи коасціальних циліндрів. Вивчення проводилось у широкому діапазоні технологічних параметрів (швидкість зсуву: 0,2-1310 с⁻¹; дотикова напруга зсуву: 1,6-3,0*10³; температура супозиторної основи: 37–80°C).

Додаткові прилади: 1) термометр лабораторний із ціною поділки 0,2°C; 2) ультратермостат ТС-16А [82].

Близько 20,0 наважки зразків супозиторіїв вносили у випарну чашу. Проводили розплавлення на водяній бані до утворення гомогенної маси зразку. Отриманий однорідний розплав за допомогою скляної палички переносили у зовнішній циліндр реотесту та задавали необхідні параметри температурного режиму за допомогою термостату. Увімкнення у мережу реотесту призводило до обертання внутрішнього циліндру, у результаті на індикаторі приладу фіксувались необхідні показники при кожній із швидкостей деформації [202].

Розпадання супозиторіїв. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.2). Оскільки ДФУ не визначає час розпадання для супозиторіїв на дифільній основі, то критерієм прийнятності вважався час, який не перевищує 60 хв досліду. Дослідження проводили на тестеру розпадання «Erweka ST 32»(Erweka, Німеччина) [82].

Розчинення супозиторіїв. (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.3 та п.2.9.42) [82].

Однорідність дозованих одиниць (ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.40) [82].

Біофармацевтичні методи дослідження

Дослідження вивільнення діючих речовин методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Схема діалізатору, що використовувався під час біофармацевтичних досліджень вивільнення діосміну та гесперидину, наведена на рис. 2.24. Напівпроникна мембрана («Cuprophane» характеристика: товщина= $11,5 \pm 0,5$ мкм; відсічення по молекулярній масі=20 кДа, тип=150 рп; площа=2000 мм²) була прикріплена до нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізаційної камери. Щоб запобігти похибок у інтерпретуванні результатів напівпроникна мембрана була попередньо замочена у 20 мл фосфатного буферного розчину із рН=7,3 на 12 годин. Зразок масою $4,0 \pm 0,15$ розміщували зверху напівпроникної мембрани. У діалізаційну камеру поміщали точно відміряну кількість фосфатного буферу із рН 7,3. Зверху закріплювали внутрішній циліндр із зразком. Випробування проводили при температурі 37,4°C у сухоповітряному термостаті ТС-80М-2 протягом 6 годин. Кожні 30 хв за допомогою піпетки проводили відбір 5 мл проби у скляний флакон із притертою кришкою. Відібраний об'єм проби із діалізаційної камери поповнювали рівнозначною кількістю свіжого фосфатного буферного розчину.

Відібрану пробу поміщали у мірну колбу. Проводили розведення фосфатним буферним розчином із рН 7,3 до співвідношення, що забезпечить оптимальне значення оптичної густини (повинне знаходитись у межах підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера). За допомогою спектрофотометра Specord 200 Plus (Analytik Jena, Німеччина) аналізували оптичну густину відібраних проб (довжина хвилі – 370 нм, товщина кюветі – 1 см). Як контрольний розчин порівняння використовували фосфатний-буферний розчин із рН 7,3 (відповідає фізіологічним показникам рН аноректальної зони)

Розрахунок концентрації (г/мл) отриманих проб проводився за формулою 2.4. При обчисленні враховувались дані оптичних густин стандартних розчинів, що були отримані при будівні графіків [203].

$$C = \frac{A \cdot C_{cm} \cdot b}{A_{cm}}, \quad (2.4)$$

де C – концентрація отриманих проб;

A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{ст}$ – оптична густина стандартного розчину;

$C_{ст}$ – концентрація стандартного розчину;

b – розведення.

Дослідження дифузії у агар. Як індиферентне середовище для дифузії використовували агаровий гель. Для його приготування у мірну колбу на 100 мл вносили 1,0 г біологічно-чистого агар-агару і доводили об'єм до позначки водою очищеною (температура=90°C). Проводили ретельне перемішування. Як додатковий реактив для виявлення сполук фенольної природи (діосміну та гесперидину) використовували 1 мл водного розчину $FeCl_3$.

У чашки Петрі із однаковим діаметром, заливали 20 мл агарового гелю (ілюстрування схеми дослідження наведено на рис. 2.25)

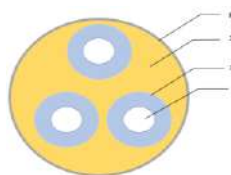


Рис. 2.25 Схема дифузії у агар діосміну та гесперидину із зразку супозиторіїв: 1 – чашка Петрі; 2 – гель агар-агару із додаванням $FeCl_3$; 3 – пляма вивільнення діючих речовин; 4 – розплав зразку супозиторію

Після застигання першого гелевого шару на рівній відстані один від одного розміщували циліндри із нержавіючої сталі (діаметр-8 мм) і заливали другий шар гелю (20 мл). Після застигання верхнього шару виймали циліндри і в утворені лунки вносили по 0,25 г розплаву супозиторіїв ($t=37,4^{\circ}C$). Кожні 30 хв протягом 6 годин здійснювали вимірювання забарвленої синьої зони навколо лунки із зразком. Через 24 години після початку досліду проводили контрольне вимірювання

діаметру. Дослідження здійснювалось у термостаті сухоповітряному ТС-80М-2 ($t=37,4^{\circ}\text{C}$) [204].

Фармакологічні методи дослідження

Кожен етап із етапів фармакологічного експерименту проводився при дотримання принципів Директиви 2010/63/ЄС Ради ЄС «Про захист тварин при використанні у наукових цілях» (Брюссель, 2010) та «Загальних етичних принципів експерименту на тваринах» (Київ, 2001) [205]. Дослідження проводилось на базі кафедри патологічної та нормальної фізіології НФаУ під керівництвом д.фарм.н., проф. Кононенко Н. М.

Вивчення специфічної активності. Дослід проводився на 48 безпорідних самцях щурів (вік – 3 місяці, маса – 180-220 г). Піддослідні тварини утримувались у віварії згідно відповідних санітарних та гігієнічних умов [206]. Склад супозиторіїв, згідно яких вивчалась специфічна флавоноїдна активність, наведений у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Зразки супозиторіїв для вивчення специфічної флавоноїдної активності

Назва компоненту	Зразок №1, мг/ 1 супозиторію	Зразок №2, мг/ 1 супозиторію	Зразок №3, мг/ 1 супозиторію
Діосмін	135	270	450
Гесперидин	15	30	50
Witepsol	1800	1600	1350
Вода очищена	1690	1740	1790
Сорбітану олеат	56	56	56
Montanov L	224	224	224
Натрію альгінат	60	60	60
Кальцію стеарат	20	20	20

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп по 8 тварин у кожній:

1) Інтактний контроль – експериментальна патологія відсутня, ректальне введення води очищеної;

2) Контрольна патологія – моделювання експериментального геморою, відсутність лікування, ректальне введення води очищеної;

- 3) Контрольна патологія + зразок супозиторію №1 – моделювання експериментального геморою, наявне лікування (50 мг/кг маси тварини);
- 4) Контрольна патологія + зразок супозиторію №2 – моделювання експериментального геморою, наявність лікування (75 мг/кг маси тварини);
- 5) Контрольна патологія + зразок супозиторію №3 – моделювання експериментального геморою, наявність лікування (100 мг/кг маси тварини);
- 6) Контрольна патологія + зразок порівняння (супозиторії обліпихові) – моделювання експериментального геморою, наявність лікування (90 мг/кг маси тварини).

Моделювання експериментального геморою у щурів проводилось шляхом аплікації 0,1 мл водно-ефірного розчину кротонової олії на ділянку аноректальної зони (відстань – 20 мм; діаметр – 4 мм; час – 10 с). Пік прояву патології спостерігався через 7 годин після нанесення подразника (індикатор патології – розвиток набряку).

Лікування розпочиналось через 24 години після аплікації подразником. Введення тестових зразків відбувалось протягом 5 днів (1 раз на добу, час: 9.00-10.00), натщесердце. Зразки вводили за допомогою шприцю (без голки) у розплавленому вигляді ($t=37^{\circ}\text{C}$). Після чого місце введення закривали медичним пластирем на 30 хв. На 5 день лікування тварин піддавали евтаназії. Виведення із експерименту відбувалось шляхом декапітації під хлороформним наркозом. Аноректальні тканини щурів видалялись хірургічним шляхом. Враховуючи ймовірну фармакологічну дію зразків, як відгук експерименту використовувався показник проникності судинної стінки (індикатор проникності – барвник синій Еванса). Розчин барвнику (доза 30 мг/кг) вводили піддослідним тваринам у хвостову вену за 30 хв до початку моделювання експериментального геморою. Екстракція барвнику проводилась за допомогою формаміду на 5 добу видалення постморальних тканин (кількість – 1 мл/кг, $t = 55^{\circ}\text{C}$, час – 24 години). Для ідентифікації формаміду використовували напівавтоматичний Map Lab Plus biochemical analyzer (Biochemical Systems International Srl, Італія), при довжині хвилі 620 нм [207].

Дослідження гострої токсичності. Дослід проводився на 24 безпорідних щурах обох статей (вік – 3 місяці, маса – 180-220 г). Ранджування по групах (по 6 щурів) здійснювалось за критерієм статі тварини та шляху введення дослідного зразку. Введення тестових зразків відбувалось о 9.00 натщесердце. Ректальне введення зразків відбувалось за допомогою шприцю (без голки) у розплавленому вигляді ($t=37^{\circ}\text{C}$). Після чого місце введення закривали медичним пластирем на 30 хв. Внутрішньошлункове введення здійснювалось за допомогою шприцю без голки. Дослідні зразки були введені однократно у максимально-допустимих об'ємах для даного шляху введення. Надалі процедуру повторювали до досягнення необхідної дози: внутрішньошлунково – 5000 мг/кг, ректально – 1000 мг/кг. Термін спостереження за тваринами складав 14 днів. Оцінка стану тварин фіксувалась один раз на добу за допомогою інтегральних показників. Зміни у масі тіла тварин фіксувались перед введенням препарату та кожні 3 дні. Після закінчення спостереження тварин знеживлювали шляхом декапітації [208]. Отримані дані були статистично оброблені методом варіаційної статистики на рівні значущого показника середньоарифметичного значення та стандартної похибки ($p<0,05$).

Гістологічні дослідження. Як фіксатор фрагментів тканин для дослідження використовувався 10% розчин формальдегіду. Зрізи зразків отримували за допомогою салазкового мікротому MC2. Після чого їх розміщували на предметному склі і проводили фарбування барвниками: еозином та гематоксиліном [209]. Дослідження мікропрепаратів проводилось під світловим мікроскопом Granum L30 Bino (Granum, Китай). Фотозйомка мікроскопічних зображень здійснювалась цифровою відеокамерою Granum DCM 310 (Granum, Китай). Фотографії оброблювались за допомогою програмного забезпечення Tour Vie.

Мікробіологічні методи дослідження

Дослідження мікробіологічної чистоти (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 5.1.4) [82]. У дослідженні застосовувались зразки супозиторіїв, які були: 1) щойновиготовлені; 2) 2 тижні на попередньому зберігання; 3) 6 місяців на попередньому зберігання. Як штам-тести мікроорганізмів, що слугували маркером придатності методики, були використані: *S. aureus* ATCC 6538; *E. coli* ATCC 25922; *B. subtilis* ATCC 6633;

P. aeruginosa ATCC 9027; *C. albicans* ATCC 885/653. Як середовища для дослідження були використані: соєво-казеїновий бульон, тіогліколеве середовище, рідке середовище Сабуро [210].

Вибір антимікробних консервантів. (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 5.1.3) [82]. Певну кількість штам-тестів мікроорганізмів у асептичних умовах вносять у зразки супозиторіїв із різним якісним вмістом консервантів. Відбір інокульованих зразків (по 1,0), для визначення числа життєздатних мікроорганізмів проводять: 1) відразу після інокуляції, 2) на 2 добу, 3) на 7 добу, 4) на 14 добу, 5) на 28 добу.

Як штам-тести мікроорганізмів, що слугували маркером придатності методики, були використані: *S. aureus* ATCC 6538; *P. aeruginosa* ATCC 9027; *C. albicans* ATCC 885/653; *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Методи якісного визначення речовин

Метод якісного визначення бензокаїну у складі дифільних ректальних супозиторіїв «Андігес» (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.2.25) [82].

Стандартний розчин. Близько 0,0500 РСЗ бензокаїну помістили у мірну колбу об'ємом 100 мл. Додали 70 мл 96% етилового спирту, проводячи ретельне перемішування, і доводячи загальний об'єм до позначки тим самим розчинником. Піпеткою проводять відбір 1 мл отриманого розчину і переносять аліквоту у мірну колбу на 100 мл. Доводять загальний об'єм 96% спиртом до позначки, перемішують. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину проводили на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 96% спирт етиловий.

Розчин порівняння. Зразок отримувався за допомогою екстракції бензокаїну із супозиторіїв «Андігес». 0,1000 супозиторіїв «Андігес» (точна наважка) поміщали у термостійкий хімічний стакан об'ємом 50 мл. Додавали 10 мл 96% етилового спирту та нагрівали на водяній бані при температурі 40°C до повного розплавлення. Отриманий розчин залишали на 15 хв до затвердіння зразку. Із плином зазначеного часу проводили декантування розчину у лійку на паперовий фільтр «біла стрічка». Одержаний фільтрат збирали у мірну колбу об'ємом 50 мл. Процес повторювали два рази, використовуючи порції етанолу по 10 мл. Для промивання паперового фільтру застосовували 96% етиловий спирт, одержаний розчин вносили у ту ж саму

мірну колбу. Доводили об'єм до позначки 96% етиловим спиртом та перемішували. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину здійснювали на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 96% спирт етиловий.

Метод якісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін у складі дифільних ректальних супозиторіїв «Андігес». (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.2.25) [82].

Стандартний розчин. 0,05 г РСЗ діосміну (точна наважка) поміщували у мірну колбу об'ємом 50 мл. Додавали 35 мл 0,1М розчину натрію гідроксиду, перемішували до розчинення. Доводили до позначки тим самим розчинником і ретельно перемішували. Піпеткою проводили відбір 2 мл отриманого розчину і переносили аліквоту у мірну колбу на 100 мл. Доводили до позначки 0,1М розчином натрію гідроксиду і перемішували. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину проводили на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 0,1М розчин натрію гідроксиду.

Розчин порівняння. 0,1000 наважки супозиторіїв «Андігес» (точна наважка) поміщали у термостійкий хімічний стакан об'ємом 50 мл. Додавали 10 мл 96% етилового спирту та нагрівали на водяній бані при температурі 40°C до повного розплавлення. Отриманий розчин залишали на 15 хв до затвердіння зразку. Із плином зазначеного часу проводили декантування розчину у лійку на паперовий фільтр «біла стрічка». До залишку у хімічній склянці додавали 40 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, збовтували впродовж 5 хв. Отриманий розчин залишали на 15 хв. Проводили подальше декантування утвореного розчину у мірну колбу об'ємом 100 мл. Процедуру повторювали двічі порціями по 40 і 15 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду. Об'єм розчину доводили до позначки тим самим розчинником і ретельно перемішували. Піпеткою проводили відбір 2 мл отриманого розчину і переносили аліквоту у мірну колбу на 100 мл. Доводили до позначки 0,1М розчином натрію гідроксиду і перемішували. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину проводили на спектрофотометрі Evolution 60S при довжині хвилі у 370 нм [211].

Методи кількісного визначення речовин

Метод кількісного визначення бензокаїну у складі дифільних ректальних супозиторіїв «Андігес» (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.2.25) [82].

Дослідний розчин. 1,0 наважки супозиторію «Андігес» (точна наважка) поміщали у термостійкий хімічний стакан об'ємом 100 мл. Додавали 25 мл 96% етилового спирту та нагрівали на водяній бані при температурі 40°C до повного розплавлення. Отриманий розчин залишали на 20 хв до затвердіння зразку. Із плином зазначеного часу проводили декантування розчину у лійку на паперовий фільтр «біла стрічка». Одержаний фільтрат збирали у мірну колбу об'ємом 100 мл. Процес повторювали два рази, використовуючи порції етанолу по 10 мл. Для промивання паперового фільтру застосовували 96% етиловий спирт, одержаний розчин вносили у ту ж саму мірну колбу. Доводили об'єм до позначки 96% етиловим спиртом та перемішували. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину здійснювали на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 96% спирт етиловий

Розчин порівняння. 0,0500 стандартного зразку бензокаїну (точна наважка) помістили у мірну колбу об'ємом 100 мл. Додали 70 мл 96% етилового спирту, проводячи ретельне перемішування, і доводячи загальний об'єм до позначки тим самим розчинником. Піпеткою проводять відбір 1 мл отриманого розчину і переносять аліквоту у мірну колбу на 100 мл. Доводять загальний об'єм 96% спиртом до позначки, перемішують.

Визначення абсорбційного спектру досліджуваного розчину та розчину порівняння проводять на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 96% спирт етиловий [212].

Обчислення вмісту бензокаїну у перерахунку на середню масу одного супозиторію проводять за наступною формулою:

$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{cm} \cdot V_{2cm} \cdot V_1 \cdot m_{сер}}{A_{cm} \cdot m_u \cdot V_2 \cdot V_{1cm} \cdot V_{3cm}}, \dots\dots\dots (2.5)$$

де: $A_{ст}$ – значення оптичної густини стандартного розчину;

A – значення оптичної густини досліджуваного розчину;

V_1 – об'єм першої мірної колби для приготування досліджуваного розчину;

$V_{1\text{ст}}$ – об'єм першої мірної колби для приготування розчину стандарту;

V_2 – об'єм аліквоти при приготуванні досліджуваного розчину;

$V_{2\text{ст}}$ – об'єм аліквоти при приготуванні розчину стандарту;

V_3 – об'єм другого розведення досліджуваного розчину;

$V_{3\text{ст}}$ – об'єм другого розведення стандартного розчину;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки супозиторію;

$m_{\text{ст}}$ – маса наважки стандартного зразка бензокаїну;

$m_{\text{сер}}$ – середня маса супозиторію;

Метод кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін у складі дифільних ректальних супозиторіїв «Андігес». (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 2.2.25) [82].

Дослідний розчин. 1,0 наважки розрізаного вздовж супозиторію «Андігес» (точна наважка) поміщали у термостійкий хімічний стакан об'ємом 100 мл. Додавали 25 мл 96% етилового спирту та нагрівали на водяній бані при температурі 40°C до повного розплавлення. Отриманий розчин залишали на 20 хв до затвердіння зразку. Із плином зазначеного часу проводили декантування розчину у лійку на паперовий фільтр «біла стрічка». До залишку у хімічній склянці додавали 40 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, збовтували впродовж 5 хв. Отриманий розчин залишали на 15 хв. Проводили подальше декантування утвореного розчину у мірну колбу об'ємом 100 мл. Процедуру повторювали двічі порціями по 40 і 15 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду. Об'єм розчину доводили до позначки тим самим розчинником і ретельно перемішували. Піпеткою проводили відбір 2 мл отриманого розчину і переносили аліквоту у мірну колбу на 100 мл. Доводили до позначки 0,1М розчином натрію гідроксиду і перемішували. Визначення абсорбційного спектру отриманого розчину проводили на спектрофотометрі Evolution 60S при довжині хвилі у 370 нм.

Розчин порівняння. 0,05 стандартного зразку діосміну (точна наважка) поміщали у мірну колбу ємністю 50 мл, додавали 35 мл 0,1М розчину натрію гідроксиду, перемішували до розчинення. Доводили до позначки тим самим

розчинником і ретельно перемішували. 2 мл отриманого розчину переносили у мірну колбу ємністю 100 мл, доводили до позначки 0,1 М розчином натрію гідроксиду і перемішували.

Визначення абсорбційного спектру досліджуваного розчину та розчину порівняння проводять на спектрофотометрі Evolution 60S. Контрольний розчин: 0,1М натрію гідроксид [211].

Обчислення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін у одному супозиторії здійснювали за формулою 2.5, що аналогічна визначенню кількісного вмісту бензокаїну.

Статистичні, прогностичні, математичні та маркетингові методи обробки інформації

Метод прогнозування властивостей діосміну та гесперидину в умовах експерименту in silico. Дослідження здійснювалось за допомогою комп'ютера, а саме при використанні програмного забезпечення: ChemAxon, ChemBioOffice 2010. Відгуками експерименту були наступні топологічні дескриптори: молекулярна маса, донори водневих зв'язків, акцептори водневих зв'язків, коефіцієнт розподілення, коефіцієнт ліпофільності, константа кислотної дисоціації, площа полярної поверхні, кількість обертових зв'язків [213].

Метод контент-аналізу. Квантифікаційна обробка офіційних джерел інформації, щодо маркетингових можливостей, проводилась згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України та довідника «Компендіум - лікарські препарати» [214, 215]. Отримані результати інтерпретувались у програмному забезпеченні «Microsoft-Excel-2016» за допомогою побудови графічних діаграм.

Метод математичної обробки результатів дослідження. Дослідження здійснювались за допомогою програми MathCad-2016 та програмного забезпечення Excel. Експеримент проводився шляхом побудови математичної моделі методом найменших квадратів та отримання рівнянь регресії 2-го порядку. Для дослідження ми вибрали відгуки, які характеризували зразок за різними структурно-

механічними показниками, а саме: час розпаду (y_1), твердість (y_2), адгезія (y_3) [216–218].

Статистична обробка результатів. (ДФУ, вид.2, Т.1, п. 5.3) [82]. Результати обробки експериментальних даних здійснювались за допомогою програм Statistica та Excel.

Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано алгоритм фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв, що можуть використовуватися для лікування патологій аноректальної зони. Проаналізовано причини виникнення критичних ризиків на кожному із етапів дослідження. Запропоновано алгоритм фармацевтичної розробки супозиторіїв, що містять діосмін, гесперидин, бензокаїн, та можуть бути використані для лікування захворювань аноректальної зони.

2. Обґрунтовано вибір основи при створенні ректальних супозиторіїв з діосміном та геспереридином. Показано, що основний вектор роботи при створенні супозиторіїв ректальних дифільного типу повинен бути направлений на утворення стабільного дисперсного середовища ЛФ.

3. Охарактеризовано активні фармацевтичні інгредієнти, ексципієнти, комплекс методик органолептичної, фізико-хімічної, структурно-механічної, біофармацевтичної, фармакотехнологічної, фармакологічної та мікробіологічної направленості, що були застосовані при виборі оптимального складу та технології супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ РЕКТАЛЬНИХ ІЗ ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ

3.1 Огляд асортименту та визначення маркетингових можливостей серед лікарських препаратів для лікування захворювань аноректальної зони

Доцільність проведення маркетингових досліджень обґрунтовується постійною зміною статистичної інформації під впливом розвитку фармацевтичної та медичної галузі [219, 220]. Прикладом є кардинальна модифікація у асортименті та позиціонуванні лікарських препаратів під час пандемії COVID-19 [221]. В умовах карантину стрімка тенденція до дистанційного типу роботи сприяла зменшенню фізичної активності людей, підвищуючи прояв гострих і хронічних захворювань [222]. Через це багато працездатного населення почало стикатися із проявами патологій аноректальної зони (рис. 3.1) [223].

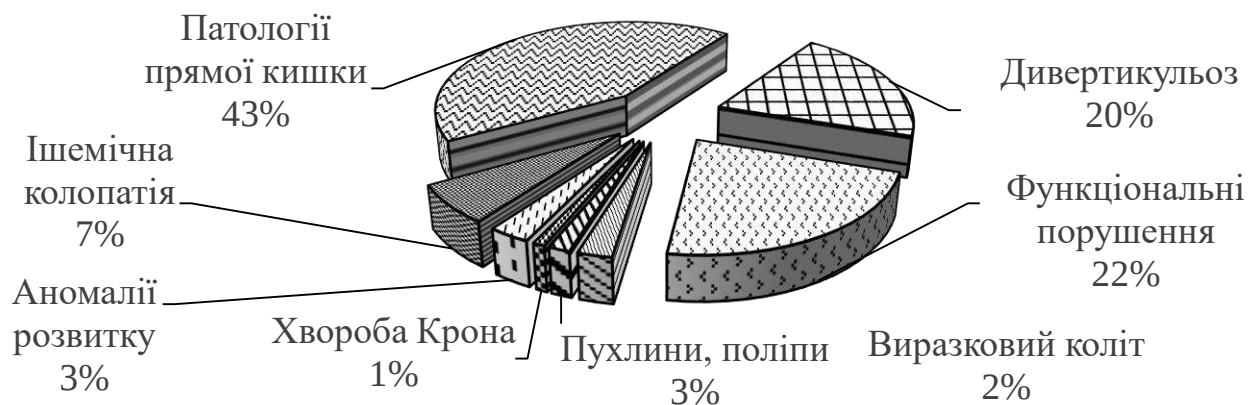


Рис. 3.1 Розподіл захворювань аноректальної зони за відсотком поширеності серед працездатного населення України

Аналіз наведеної діаграми вказує на те, що найбільш поширеним різновидом захворювань аноректальної зони є патології прямої кишки (геморой та проктит).

Порівнюючи отриманий висновок і прихований попит на препарати цієї групи можна констатувати необхідність постійного моніторингу наявного асортименту лікарських засобів із метою обґрунтування потенціалу даних ЛЗ для вітчизняного фармацевтичного ринку [224].

Дослідження проводилось методом контент-аналізу із використанням системи Державний реєстр лікарських засобів. Період проведення: червень 2019 - липень 2019. Об'єктами дослідження стали препарати із груп C05AA – кортикостероїди, C05AD – місцеві анестетики, C05AX – інших засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування (згідно АТС-класифікації).

На момент здійснення моніторингу сумарне число лікарських засобів у цих групах налічувало 117 найменувань. Потрібно зазначити, що досліджені препарати були репрезентовані у широкій варіабельності лікарських форм: м'яких (гель, мазь, крем, супозиторії); твердих (капсули, таблетки); рідких (таблетки, настоянка); ін'єкційних (розчин для ін'єкції, ліофілізат для розчину), що може свідчити про інтерес виробників до АФІ із цієї групи (рисунок А.11.1 додатку А.11) [225].

Аналіз ЛЗ згідно походження країни-виробника свідчить про можливість розширення вітчизняної фармацевтичної ніші за цим напрямом у зв'язку із переважанням закордонного лікарського сегменту (рисунок А.11.2 додатку А.11)

З отриманих даних можна зробити висновок про сумарне превалювання м'яких лікарських форм над іншими видами майже у два рази. Дане сегментарне розподілення пов'язане із властивістю гелів, супозиторіїв, мазей та кремів діяти безпосередньо у місці розвитку патології проявляючи одночасно місцеву та системну дію [226]. Однак для подальших досліджень ми сконцентрували увагу виключно на одній лікарській формі - супозиторіях, які за структурно-механічними та фізико-хімічними характеристиками мають значну перевагу над іншими ЛФ для ректального застосування [227].

Задля здійснення поглибленого аналізу була зроблена вибірка із 18 супозиторіїв, що відносяться до груп C05AA, C05AD, C05AX. Результати отриманого дослідження наведені у додатку А.12. Факторами вивчення була

інформація про країну-виробника та вид АФІ, а також аналіз цінового еквіваленту курсу лікування препаратом.

Аналіз даних із додатку А.12 дозволив зробити висновок, що серед наявних на фармацевтичному ринку супозиторіїв для лікування захворювань аноректальної зони сегмент ЛЗ вітчизняного виробництва не перевищує 50%.

Окрім цього було встановлено, що лікарські препарати закордонного виробництва мають вищу поточну вартість у порівнянні з вітчизняним аналогом-дженериком. Прикладом, що може довести це твердження, є порівняння німецького препарату «Постеризан» з ціною у 276,00 грн та ЛЗ українського виробництва «Проктозол» з вартістю 82,11 грн. Обидва препарати мають аналогічний склад діючих речовин, однак вартість ЛП українського виробництва за 7 денний курс лікування є у 2,2 рази меншою за німецький еквівалент.

Наступним етапом дослідження даних з додатку А.12 був аналіз препаратів, щодо типу АФІ. Отримані дані свідчать про значне превалювання полікомпонентних препаратів з діючими речовинами синтетичного походження. Однак незважаючи на наявність декількох активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарського препарату, терапевтична дія більшості аналізованих зразків направлена або на купіювання больового синдрому, або на зменшення процесів запалення. У такому випадку виникає необхідність використання комбінації препаратів з різних терапевтичних груп, що може значно підвищити ціну курсу лікування та зменшити комплаєнс пацієнта.

Підтвердження даної гіпотези відображене у аналізі цінового еквіваленту монотерапевтичного курсу лікування. Так, застосування препарату «Беладони екстракт» (лікарський засіб із найменшою середньою вартістю) буде коштувати 31,08 грн. Разом з тим найбільша вартість за курс лікування притаманна представникам групи C05AA (391,80 – 490,62 грн). Враховуючи той факт, що на момент аналізу мінімальна заробітна плата в Україні сягала 4173 грн, можна прийти до висновку про недоступність ЛЗ для лікування ректоанальних патологій з протизапальним ефектом для широких верств населення.

Окрім цього потрібно зазначити, що отримані результати маркетингового аналізу свідчать про недостатню кількість лікарських препаратів з фармакологічною дією, що направлена на відновлення функціональної будови аноректальної зони, на фармацевтичному ринку України.

Враховуючи вищенаведені дані було зроблено висновок, щодо доцільності розробки нових вітчизняних лікарських засобів комбінованої дії, які б сприяли задоволенню широкого попиту на препарати аналізованої групи і були більш доступними для населення України.

3.2 Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

Згідно даних літературного огляду (1 розділ дисертаційної роботи) ми прийшли до висновку про доцільність використання діосміну та гесперидину як АФІ для ректальної лікарської форми з прогностичною ангіопротекторною активністю.

Окрім цього була встановлена необхідність додаткового введення місцевоанестезуючих компонентів [211]. На наступному етапі проведено вивчення фізико-хімічних властивостей даних субстанцій.

3.2.1 Фізико-хімічні та технологічні властивості діосміну і гесперидину

Хронічна крововтрата є розповсюдженим симптомом захворювань аноректальної зони, з яким на перших етапах розвитку патологічного процесу стикаються більше ніж 75% хворих на геморой. Кількість втраченої крові залежить від ступеня тяжкості захворювання, і у деяких пацієнтів може сягати до 100 мл на день [228]. Однак, окрім больового відчуття і морального дискомфорту, кровотеча може призводити до зниження рівня есенціальних елементів, які є важливою складовою життєдіяльності організму людини [229].

Відтак, можна зробити припущення, що для попередження мікроелементного дефіциту при геморої раціональним є застосування препаратів рослинного походження. Даний тип лікарських засобів буде не тільки комплексно впливати на відновлення елементного складу організму людини, але й матиме позитивний вплив на регенерацію функціональних елементів аноректальної зони [230].

Враховуючи вищенаведені дані, першим етапом дослідження субстанції діосміну та гесперидину стало визначення мікроелементного складу згідно методики, що наведена у розділі 2 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Елементний склад зразків діосміну та гесперидину

Елемент	Вміст мг/100 г		Рекомендована доза у жінок, мг	Рекомендована доза у чоловіків, мг	Функції мікроелементів у організмі, що прямо чи опосередковано впливають на відновлення діяльності аноректальної зони
	діосмін	гесперидин			
Na	25	69	2400	2400	Підтримка кислотно-лужного балансу крові; Нормалізація водного обміну між клітинами крові та тканинами організму.
K	31	460	3100	3500	Підтримка кислотно-лужного балансу крові
Fe	1,1	13,9	15	10	Бере участь у кровотворенні; Зв'язування та транспорт гемоглобіну.
Si	62	28	100	100	Впливає на еластичність стінок судин
P	0,31	32,2	700	700	Регулювання ферментативних процесів; енергетичний обмін у організмі
Al	3,1	3,7	50	50	Впливає на процеси регенерації сполучної та епітеліальної тканини
Mn	0,23	1,8	2	2	Активізація ферментативного обміну
Mg	15	130	320	380	Регулювання кровообігу
Ca	22	138	900	900	Забезпечення обміну речовин у тканинах; Підтримання нормальної пропускної здатності стінок кровоносних судин; Бере участь у процесах згортання крові
Cu	0,062	0,15	0,9	0,9	Бере участь у синтезі гемоглобіну; Полегшує засвоєння Fe при формуванні еритроцитів
Zn	15,5	5,5	8	11	Запобігає окислювальному пошкодженню клітин; Має виражені антиоксидантні властивості

При захворюваннях аноректальної зони важливу роль у стимуляції ангиогенезу та регулюванні реологічних властивостей крові відіграють Ca, Mn, Mg, P, Fe [231]. Отримані з табл. 3.1 дані свідчать про достатню кількість цих біологічно-важливих макроелементів у зразках діосміну та гесперидину. Окрім цього фіксується присутність біогенних мікроелементів – Cu, Zn, Co, що мають потенційний вплив на покращення мікроархітекtonіки прямої кишки [232]. Кількісний вміст токсичних елементів (Co, Cd, As, Hg) не перевищував гранично допустимі межі значень, що свідчить про екологічну чистоту зразків [233].

З отриманих результатів можна зробити попередній висновок про ангиопротекторну активність зразків. Так, частка Cu у кількості більш ніж 0,05 мг, дозволяє припустити позитивний вплив даного мікроелементу на тонус капілярів навколо аноректальної зони [234]. Підвищений вміст Si у зразку діосміну (62% від загальної добової дози) прогностично може попереджувати руйнування мембранної стінки епітеліальних клітин слизової оболонки прямої кишки [235]. Загальний вміст K та Na (більш за 10% добової норми) у зразку гесперидину може потенційно впливати на підтримку трансмембранних електрохімічних градієнтів на необхідному для швидкої регенерації клітин рівні [236].

Таким чином, результати вивчення зразків свідчать про збалансований вміст мікро- та макроелементів у необхідній терапевтичній концентрації. Даний фактор підтверджує доцільність сумісного використання діосміну та гесперидину у лікарському засобі, фармакологічна дія якого буде направлена на відновлення функції аноректальної зони [237].

Важливим етапом дослідження речовин природного та напівсинтетичного походження є аналіз на відсутність домішок та побічних продуктів, що виникають у результаті незворотних фізико-хімічних деструкцій при технологічному виробництві [238]. Здійснення перевірки за даними факторами можливе при використанні порівняльного аналізу між досліджуваними речовинами та еталонами за показником ступеня кристалічності їх окремих частинок [239]. Беручи до уваги вищенаведені дані, нами було здійснено вивчення діапазону кристалічності речовин флавоноїдної природи (діосміну та гесперидину) методом

рентгенографічного фазового аналізу. Отримані у результаті експерименту дифрактограми наведені на рис. 3.2.

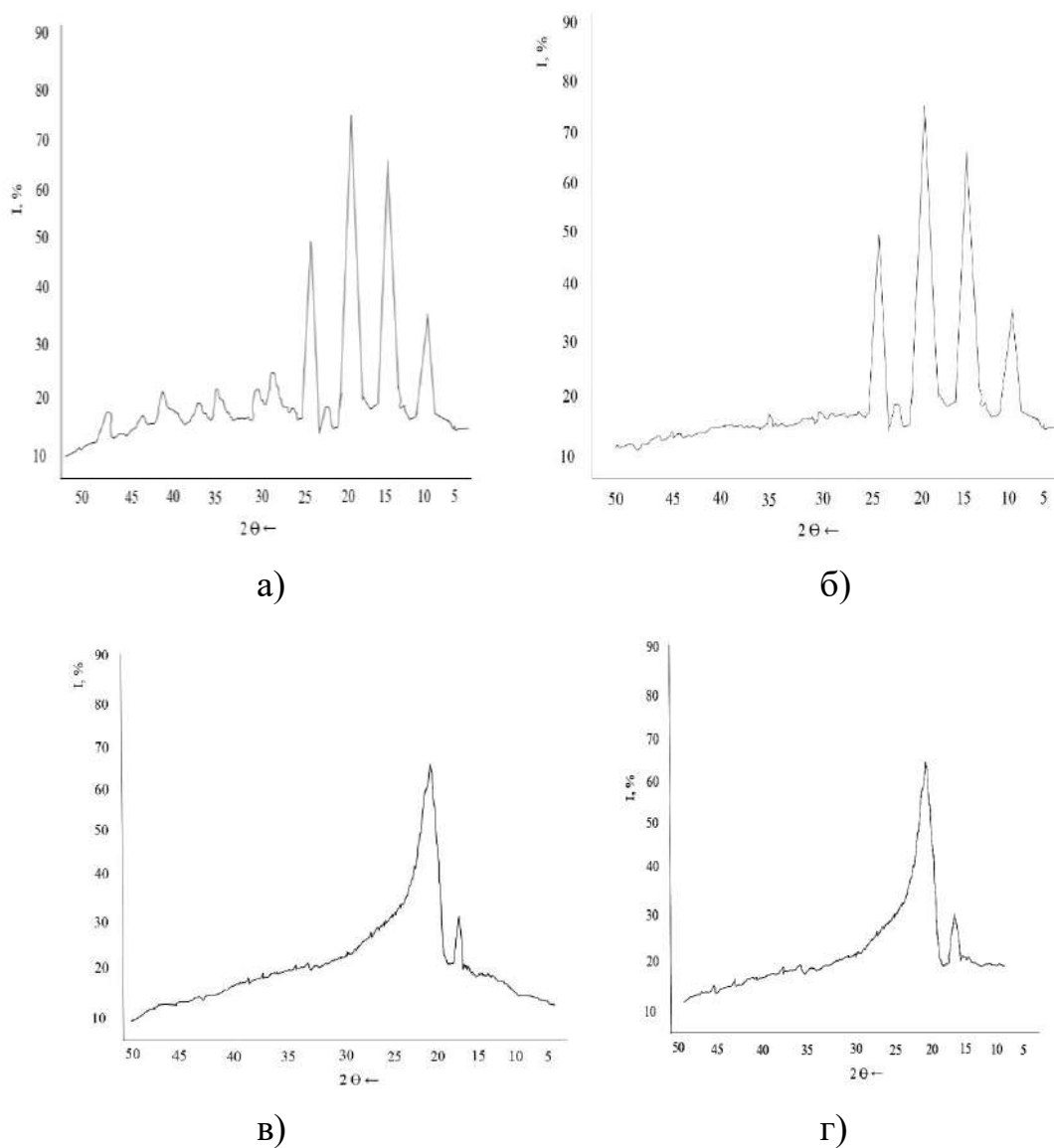


Рис. 3.2 Дифрактограми речовин: а) діосмін зразок; б) діосмін еталон; в) гесперидин зразок; г) гесперидин еталон

Дослідні зразки субстанції діосміну (рис. 3.2 а) характеризувалися високим ступенем упорядкованості, що підтверджено присутністю на дифрактограмі чотирьох пікових максимумів ($2\theta = 24.1^\circ$; 19.3° ; 14.5° ; 9.0°). Отримані дані співвідносяться з показниками еталонного зразку і свідчать про наявність мінімальної кількості частинок аморфної будови. З одержаних результатів можна

зробити попередній висновок, що дослідна субстанція не містить побічних продуктів синтезу (лінаріну, ізорхойфоліну, діосметину, азетоізованілону), які могли б критично впливати на якість лікарського засобу, що розробляється [240].

Також, проводячи аналіз дифрактограми субстанції гесперидину (рис. 3.2 б), встановлено відсутність між досліджуваними речовинами взаємних фонових-фазових накладень. Найвища інтенсивність піків на дифрактограмі гесперидину була зафіксована у областях $2\Theta = 21,2^\circ$ та $17,5^\circ$, що свідчить про відповідність субстанції еталонному зразку.

Одним з важливих етапів фармацевтичного дослідження є вивчення поведінки окремих субстанцій в умовах програмованого нагріву. Для діючих речовин, що входять до складу супозиторіїв ректальних, даний фактор має принципово-важливе значення, оскільки технологічний процес отримання цієї лікарської форми передбачає значну зміну температурного режиму на усіх стадіях промислового виробництва ($t \approx 50 \pm 2^\circ\text{C}$) [241].

Тому наступний етап роботи був присвячений аналізуванню кривих тепловиділення та можливих змін у масі діючих речовин за допомогою метода диференціального термічного аналізу. Методика дослідження наведена у 2 розділі даної дисертаційної роботи. Отримані дериватограми представлені на рис. 3.3.

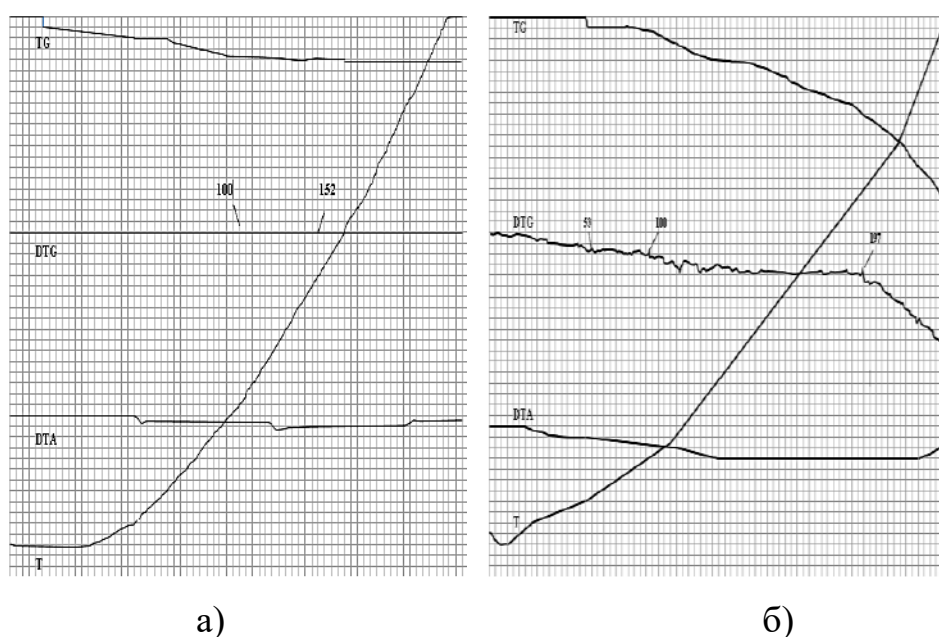


Рис. 3.3 Дериватограми діючих речовин: а) діосмін; б) гесперидин

У результаті проведеного аналізу можна зробити висновок, що для діосміну (рис. 3.3 а) є характерним зменшення маси зразку вже з початком програмованого нагріву субстанції. До $t = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ втрата у масі складає 2,5% від загальної дослідної кількості, надалі при $t = 152\text{ }^{\circ}\text{C}$ втрата у масі залишається на сталому рівні у 5%. До $t = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ субстанція залишається стабільною, ендо- чи екзотермічних реакцій не виявлено.

Гесперидин (рис. 3.3 б) характеризується виділенням маси вже з $t = 53^{\circ}\text{C}$; до $t = 100^{\circ}\text{C}$ втрата у масі залишалась на сталому рівні у 2,5%. При підвищенні температури до $197\text{ }^{\circ}\text{C}$ відбувається деструкція субстанції, яка не супроводжується термічними реакціями.

За результатами проведеного термічного аналізу можна зробити припущення, що субстанції діосміну та гесперидину є термостабільними у температурних межах, що необхідні для технологічного процесу отримання ректальних супозиторіїв.

Важливим фактором, що впливає на здатність до взаємодії лікарського засобу з водним середовищем у процесі зберігання, є показник гігроскопічності активних фармацевтичних інгредієнтів. Даний параметр відображає стійкість речовин відносно вологи зовнішнього середовища. Особливо варіабельним цей показник може бути у субстанцій природного походження [242]. Саме тому наступний етап роботи був направлений на визначення кінетики вологопоглинання для субстанцій флавоноїдної природи - діосміну та гесперидину.

Результати дослідження зразку діосміну свідчать, що маса субстанції збільшилася від початкового значення на 2,13%, 4,89%, 5,43% при відносній вологості 40%, 60% та 75% відповідно. Для гесперидину є характерним збільшення маси субстанції на 2,02%, 4,21%, 5,12% при аналогічних показниках вологості. Згідно отриманих даних субстанції швидко поглинають вологу і за фізико-хімічними властивостями можуть бути віднесені до групи гігроскопічних речовин. Загалом результати дослідження кінетики вологопоглинання вказують на доцільність введення допоміжних речовин до складу лікарського засобу. Додаткові ексципієнти перешкоджатимуть зв'язуванню зовнішньої адсорбційної вологи і

покращуватимуть загальну розчинність діосміну та гесперидину у гідрофільних розчинниках [243].

Попередній аналіз кристалічної структури АФІ є вагомим етапом фармацевтичної розробки, що може передбачити фізико-хімічні та технологічні характеристики діючих речовин [244]. Практичне вивчення даних параметрів здійснюється мікроскопічним методом. У результаті аналізу наводиться характеристика параметрів лінійного розміру частинок, фактору форми, коефіцієнту сферичності та діаметру Ферета. Отримані результати представлені на рис. 3.4 та табл. 3.2.

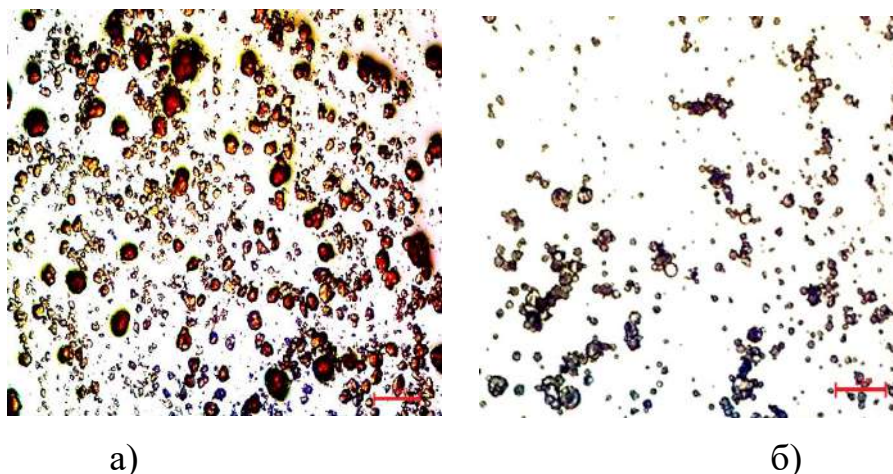


Рис. 3.4 Мікросвітлини порошків: а) діосмін; б) гесперидин

Таблиця 3.2

Дослідження кристалографічних характеристик субстанцій діосміну та гесперидину

№ з/п	Кристалографічний показник	Зразок	
		Діосмін	Гесперидин
1	Лінійні розміри (l), мкм	0,1–1	0,1–1
2	Фактор форми (k), мкм	$0,77 \pm 0,001$	$0,78 \pm 0,002$
3	Коефіцієнт сферичності (K_s)	$1,12 \pm 0,002$	$2,8 \pm 0,001$
4	Діаметр Ферета (Df), мкм	$0,26 \pm 0,001$	$0,15 \pm 0,003$

При дослідженні діосміну (рис. 3.4 а) було встановлено, що у полі зору наявні чисельні уламки з гладкою поверхнею та рівними краями. Субстанція гесперидину

(рис. 3.4 б) характеризується здатністю до утворення агломератів, що може пояснюватись наявністю електростатичних сил зчеплення між частинками.

Отримані дані (табл. 3.2) свідчать про значну зміну параметрів кристалографічних показників досліджених субстанцій. Тому для наглядної інтерпретації результатів аналізу була побудована диференціальна крива розподілу частинок діосміну та гесперидину за сумарним відсотковим вмістом фракцій (рис. 3.5).

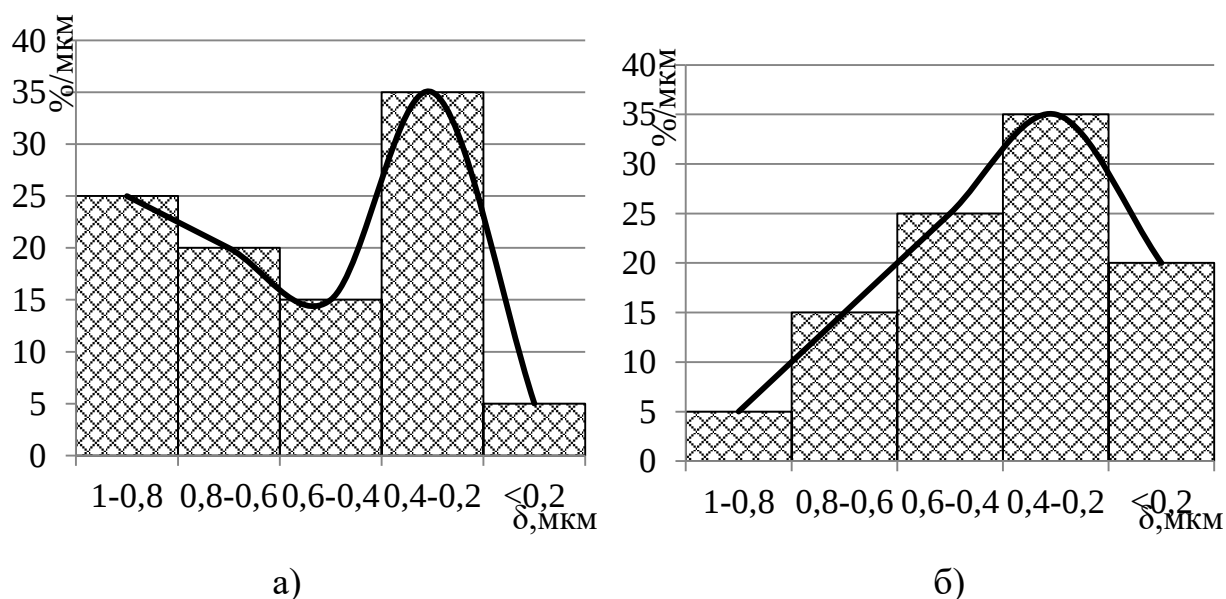


Рис. 3.5 Диференціальна крива розподілу частинок при мікроскопічному дослідженні: а) діосмін; б) гесперидин

Згідно даних рис. 3.5 було встановлено, що до закону нормального розподілу відноситься зразок гесперидину. Диференціальна крива даної субстанції має один максимум, що поступово збільшується від 1–0,8 мкм до найбільш чисельної фракції з розміром 0,4–0,2 мкм (рис. 3.5 б). Площа між диференціальною кривою та віссю абсцис свідчить про рівномірний фракційний розподіл частинок. У зразку діосміну диференціальна крива має два піки на фракціях 1–0,8 та 0,4–0,2 мкм, що відображає певну неоднорідність частинок у даному зразку (рис. 3.5 а). Потрібно відзначити, що загальне превалювання частинок з розміром менше 0,4 мкм у цілому визначає діосмін та гесперидин як субстанції мікронізованого типу.

Згідно даних літературних джерел відомо, що для діосміну та гесперидину є характерним низький коефіцієнт ліпофільності ($\log P = -0,762$ та $-1,1$ відповідно) [158, 160]. Наведений фактор може суттєво впливати на можливість введення даних субстанцій до монокомпонентного супозиторного середовища [245]. Тому наступний етап дослідження був присвячений визначенню розподілення, розміру і форми частинок діосміну та гесперидину у різних типах розчинників. Експериментальне вивчення проводилось паралельно 2 методами: аналізом розчинності за співвідношенням та мікроскопією зразків. Отримані результати наведені на рис. 3.6–3.7 та у табл. 3.3–3.4

Результати дослідження свідчать, що за звичайних умов діосмін та гесперидин є субстанціями, що дуже мало розчинні у гідрофільних та гідрофобних речовинах (табл. 3.3). Для обох зразках показники розчинності є майже тотожними і зменшуються у ряду: вода очищена > етанол > пропіленгліколь > ПЕО-400 > олія соняшникова.

Проводячи аналізування мікросвітлин можна прийти до висновку, що у зразку діосміну під впливом різних типів розчинників (рис. 3.6 б-д) не спостерігається значних змін лінійного розміру часток (табл. 3.4). Наявне незадовільне кутове змочування фракцій $1-0,8$ та $0,8-0,6$ мкм може бути пояснене великою питомою поверхнею і нечисельними мікропорами у субстанції. При додаванні води очищеної (рис. 3.6 а) проявляється інша картина: у полі зору залишаються частинки менше $0,6$ мкм, розподілення елементів стає більш однорідним.

Досліджуючи мікросвітлини, на яких зображено вплив різних типів розчинників на зразок гесперидину, було зроблено висновок про збільшення кількості видимих у полі зору агрегатів (рис. 3.7).

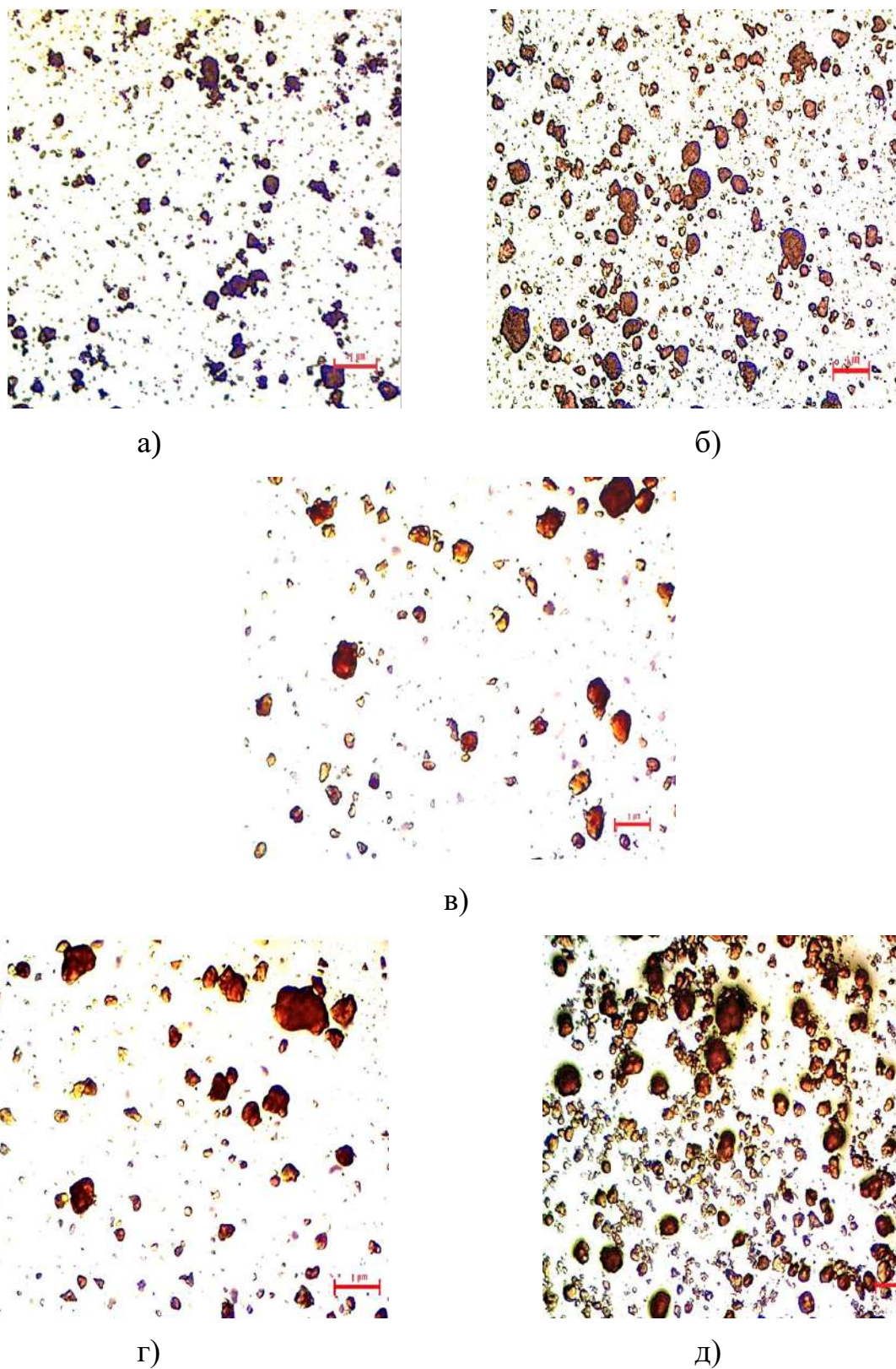
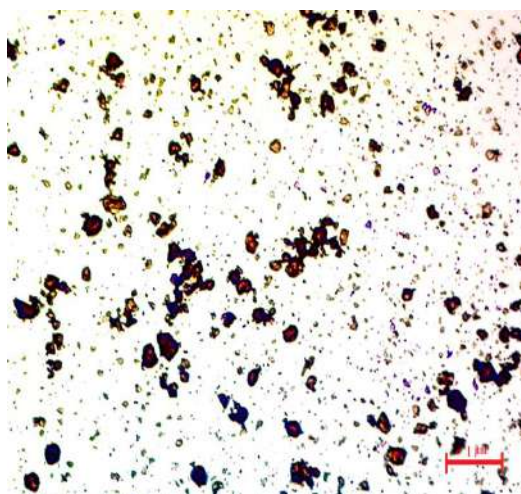
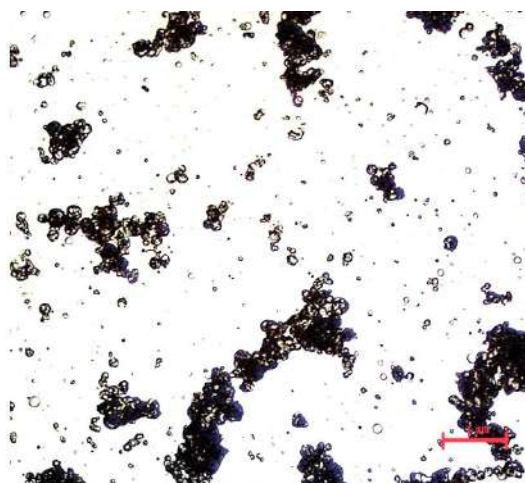


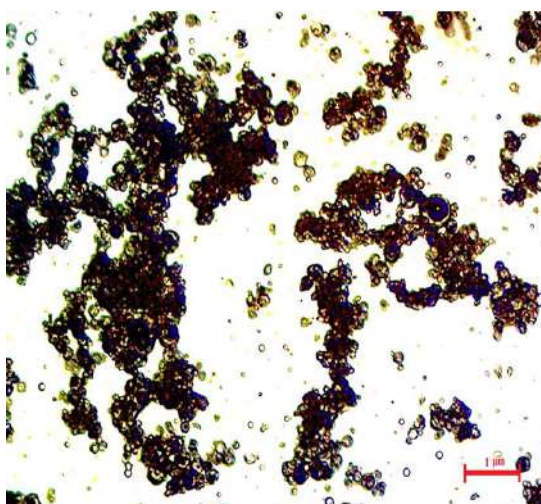
Рис. 3.6 Розчинність діосміну у різних середовищах, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, х60: а) у воді очищеній; б) у пропіленгліколі; в) у олії соняшниковій г) у ПЕО-400; д) у етанолі 96%;



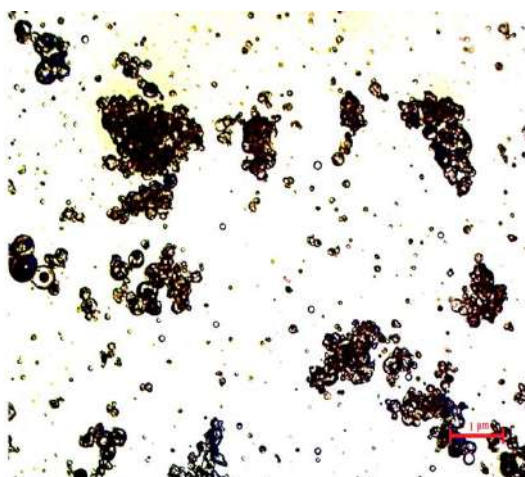
а)



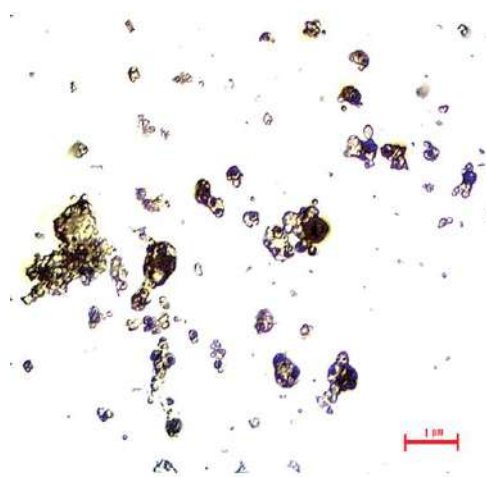
б)



в)



г)



д)

Рис. 3.7 Розчинність гесперидину у різних середовищах, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, х60: а) у воді очищеній; б) у пропіленгліколі; в) у олії соняшниковій г) у ПЕО-400; д) у етанолі 96%;

**Дослідження впливу розчинників на кристалографічні характеристики
субстанцій діосміну та гесперидину**

№ з/П	Розчинник	Зразок	
		Діосмін	Гесперидин
а	Вода очищена	$l=0,01-0,9$; $k=0,68\pm0,001$ $K_s=1,1\pm0,003$; $D_f=0,25\pm0,001$	$l=0,01-1,0$; $k=0,66\pm0,001$ $K_s=1,11\pm0,001$; $D_f=0,18\pm0,001$
б	Пропіленгліколь	$l=0,01-1,3$; $k=0,77\pm0,002$ $K_s=1,16\pm0,001$; $D_f=0,49\pm0,001$	$l=0,01-2,5$; $k=0,1\pm0,001$ $K_s=4\pm0,00$; $D_f=1,5\pm0,002$
в	Олія соняшникова	$l=0,05-1,0$; $k=0,81\pm0,001$ $K_s=1,25\pm0,001$; $D_f=0,48\pm0,002$	$l=0,01-9$; $k=0,16\pm0,003$ $K_s=2,05\pm0,001$; $D_f=2,5\pm0,001$
г	ПЕО-400	$l=0,01-1,2$; $k=0,87\pm0,001$ $K_s=1,23\pm0,003$; $D_f=0,51\pm0,001$	$l=0,01-1,5$; $k=0,5\pm0,001$ $K_s=1,87\pm0,001$; $D_f=1,5\pm0,002$
д	Етанол	$l=0,01-0,9$; $k=0,91\pm0,002$; $K_s=1,17\pm0,001$; $D_f=0,52\pm0,001$	$l=0,01-1,2$; $k=0,83\pm0,001$ $K_s=1,3\pm0,003$; $D_f=0,51\pm0,001$

Примітки:

1. $P=95\%$,
2. l – лінійні розміри (мкм);
3. k – фактор форми (мкм);
4. K_s – коефіцієнт сферичності,
5. D_f – діаметр Ферета (мкм).

Таблиця 3.4

Результати розчинності діосміну та гесперидину при $20\pm2^\circ\text{C}$

Розчинник	Діосмін		Гесперидин	
	г/100 мл	Результат	г/100 мл	Результат
Вода очищена	$0,1123\pm0,0787$	МР	$0,1087\pm0,0751$	МР
Пропіленгліколь	$0,0578\pm0,0043$	ДМР	$0,0538\pm0,0034$	ДМР
Олія соняшникова	$0,0731\pm0,0054$	ДМР	$0,0727\pm0,0049$	ДМР
ПЕО-400	$0,0701\pm0,0043$	ДМР	$0,0695\pm0,0038$	ДМР
Етанол	$0,0511\pm0,0027$	ДМР	$0,0502\pm0,0023$	ДМР

Примітки:

1. співвідношення дослідної речовини до розчинника 1:100;
2. МР – малорозчинний;
3. ДМР – дуже мало розчинний

Розмір окремих скупчень частинок досягає 8 мкм, що майже у 40 разів перевищує питому площу поверхні дослідних одиниць порошку гесперидину (рис. 3.7 б-д).

Утворення агломератів у середовищі пропіленгліколю, олії соняшникової, ПЕО-400 та етанолу зумовлене надмірними електростатичними силами, що формуються під впливом сукупної взаємодії різнойменних зарядів на поверхні кожної окремої частинки. Разом з тим аналіз даних з рис. 3.7 а свідчить, що у воді очищений розмір утворених агломератів не перевищує 1 мкм, а загальна сукупність фракцій з меншим розміром є тотожною диференціальній кривій розподілу сухої субстанції гесперидину з рис. 3.7 б. За результатом отриманих даних можна простежити певну залежність, що притаманна гесперидину: при зменшенні діелектричної проникності розчинного середовища підвищується схильність до агломерації окремих частинок порошку.

Разом з тим, при аналізі фізико-хімічних властивостей нами було встановлена можливість часткового підвищення розчинності діосміну та гесперидину під впливом біполярного апротонного розчинника – диметилсульфоксида (0,5%) [183]. Дана інформація підтверджена при дослідженні розчинності флавоноїдної фракції мікроскопічним методом (рис. 3.8)

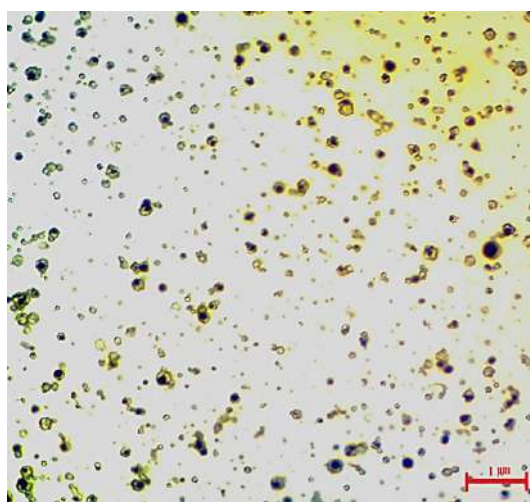


Рис. 3.8 Розчинність флавоноїдної фракції у ДМСО, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, х60

Попри позитивний вплив на кристалографічні характеристики (рис. 3.6 –3.7) діосміну та гесперидину ($l=0,01-0,1$; $k=0,66\pm0,001$; $K_s=1,12\pm0,001$; $D_f=0,02\pm0,001$), застосування ДМСО у технології ректальних ЛФ є досить обмеженим з декількох причин: 1) канцерогенний вплив на клітини організму людини; 2) можливість коагуляції полімерних сполук, які входять до складу ЛЗ, при додаванні ДМСО [246].

Отримані дані унеможливають використання ДМСО як розчинне середовище для діосміну та гесперидину.

Результатом вищенаведених фізико-хімічних та технологічних досліджень є висновок, що жодне з проаналізованих дисперсних середовищ не зможе забезпечити задовільних показників перерозподілення діосміну та гесперидину в усьому об'ємі розчинника. Питання недостатньої біофармацевтичної розчинності даних субстанцій може бути вирішене шляхом прогнозування можливих критеріїв підвищення біодоступності в умовах експерименту *in silico*.

3.2.2 Прогнозування властивостей діосміну та гесперидину в умовах експерименту *in silico*

Одним з сучасних шляхів прогнозування біофармацевтичних властивостей малорозчинних молекул є метод комп'ютерного моделювання. З його допомогою здійснюється попереднє встановлення багатофакторної залежності «структура-активність», за результатами якої на молекулярно-кінетичному рівні можна проаналізувати поведінку субстанції у обраному дисперсному середовищі [247].

У нашій роботі дослідження за цим напрямом використовувались для передбачення потенціалу підвищення розчинності діосміну та гесперидину шляхом аналізування притаманних їм топологічних індексів.

Визначення дескрипторів здійснювалось згідно методики, що наведена у 2 розділі даної дисертаційної роботи. Отримані у результаті вивчення дані представлені у табл. 3.5.

Розраховані топологічні індекси діосміну та гесперидину

Показник	Розраховані дані для діосміну	Розраховані дані для гесперидину
Молекулярна маса	608,5	610,5
Донори водневих зв'язків	8	8
Акцептори водневих зв'язків	15	15
Коефіцієнт розподілення (log D)	-0,79	-0,34
Коефіцієнт ліпофільності (log P)	-0,762	-1,1
Константа кислотної дисоціації (pKa)	7,31	8,61
Площа полярної поверхні	238 Å ²	234 Å ²
Кількість обертових зв'язків	7	7

Результати дослідження (табл. 3.5) свідчать, що значення топологічних індексів діосміну та гесперидину не відповідають правилу Ліпінського за декількома ознаками: кількість донорів водневого зв'язку >5 ; кількість акцепторів водневого зв'язку >10 ; молекулярна маса сполук >500 , коефіцієнт розподілення $<-0,4$ [248]. Також, показник площі полярної поверхні молекул при топологічному значенні $>140 \text{ Å}^2$ характеризує дослідні сполуки як такі, що мають тенденцію до ускладненого проникнення крізь клітинні мембрани ректоанальної зони [249]. Опосередковано це твердження підтверджується кількістю обертових зв'язків (>10), що притаманне дослідним субстанціям, і може вказувати на низьку біодоступність діосміну та гесперидину [250].

При дослідженні ректальних лікарських форм вищезазначені емпіричні закономірності можуть опосередковано вказувати на нерівномірність проникнення молекул подібної будови у фізіологічному середовищі організму людини. Разом із тим подібні значення топологічних індексів передбачають зниження фармакодинамічної активності аналізованих речовин у разі недостатніх технологічних характеристик ЛЗ [251].

Ще одним важливим аналітичним показником біофармацевтичних властивостей діосміну та гесперидину є візуалізація шляхів взаємодії їх молекул із дисперсним середовищем лікарського засобу (рис. 3.9).

Як можна побачити з рис. 3.9 точками контактної поверхні є неподілені пари електронів (lp), які здатні до утворення з дисперсним середовищем супозиторіїв додаткових ковалентних чи водневих зв'язків за принципом донорно-акцепторної взаємодії. Вплив на таку вільну електронну пару може прогнозовано підвищувати динамічність усієї молекулярної системи завдяки збільшенню ступеня кривизни твердої сфери кожної окремої сполуки. Однак розглянуті у попередніх дослідженнях розчинники вірогідно не мають властивості до підвищення молекулярної рухливості проаналізованих субстанцій відносно дисперсної системи лікарського засобу. У такому випадку однокомпонентні супозиторні основи не зможуть збільшити площу поверхневої взаємодії розчинника з кожною молекулою АФІ і корелювати розподілення дисперсної фази (діосміну та гесперидину) у всьому об'ємі лікарської форми.

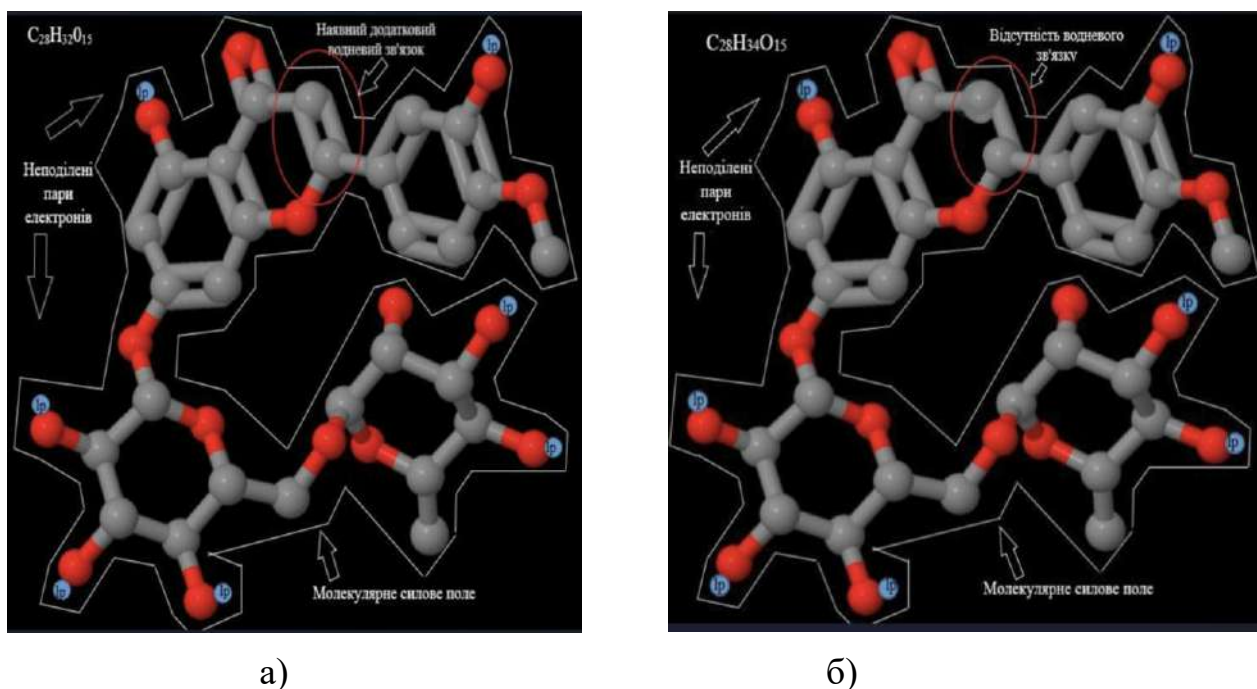


Рис. 3.9 Структура молекул АФІ з урахуванням поверхні, яка доступна для дисперсного середовища супозиторіїв: а) діосмін; б) гесперидин

Можливим шляхом вирішення подібної проблеми є створення дисперсної системи з речовин, яким притаманні різнойменні значення діелектричної проникності. У такому випадку, можна прогнозувати утворення додаткових водневих/ковалентних зв'язків між неподіленою електронною парою молекул АФІ та дифільною основою лікарського засобу [252].

Типовим прикладом комбінування речовин з варіабельним значенням діелектричної проникності є емульсії прямого та зворотного виду [253]. У технології ректальних супозиторіїв схожа взаємодія існує у вигляді супозиторних основ дифільного типу, детальний опис яких наведено у першому розділі даної дисертаційної роботи. Окрім того додавання до подібних дисперсних систем полімерних сполук прогнозовано дозволить створити упорядковану матричну систему навколо АФІ, що може акумулювати молекули розчинника у обмеженому просторі, і тим самим підвищити площу контактної поверхні на ділянці донорно-акцепторної взаємодії.

Тому, для забезпечення необхідних показників біодоступності існує доцільність у створенні саме дифільної супозиторної основи. Згідно аналізу літературних джерел можна зробити припущення про підвищення біодоступності діючих речовин у складі подібної дисперсної системи [254, 255].

3.2.3 Обґрунтування вибору оптимального місцевого анестетику

Як відомо, зменшення больового синдрому є значущим етапом у терапії захворювань ректоанальної зони. Саме тому нами було прийнято рішення додати до складу активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу, що розробляється, місцевоанестезуючі компоненти [256]. Комбінація у одному ЛЗ речовин з подібною фармакологічною дією та флавоноїдів з флебопротекторною активністю сприятиме не тільки покращенню внутрішньої архітекtonіки прямої кишки, але й підвищенню комплаєнса людини до засобу з наявною комбінацією декількох діючих речовин з різних терапевтичних груп [257].

Як попередній етап дослідження у першому розділі був аналіз фармацевтичного ринку України та даних літературних джерел щодо найбільш доцільного місцевого анестетику для ректальної лікарської форми (розділ 1).

Встановлено, що до речовин, які мають сприятливий терапевтичний спектр дії і швидке аплікаційне знеболення відносяться: бензокаїн (складний ефір параамінобензойної кислоти), лідокаїн гідрохлорид та тримекаїн гідрохлорид (заміщені амід ацеталаніну). Тому наступний етап роботи був присвячений комплексному дослідженню, за результатами якого і був обраний оптимальний для нашої фармацевтичної розробки місцевий анестетик.

Для прогнозування кристалографічних характеристик речовин на початку дослідження було здійснено мікроскопіювання субстанцій (методика наведена у 2 розділі даної дисертаційної роботи). Отримані у результаті вивчення дані представлені на рис. 3.10 та табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Дослідження кристалографічних характеристик субстанцій бензокаїну, лідокаїну гідрохлорид та тримекаїну гідрохлориду

№ з/п	Кристалографічний показник	Зразок		
		Бензокаїн	Лідокаїн гідрохлорид	Тримекаїн гідрохлорид
1	Лінійні розміри (l), мкм	0,5-7	0,1-1,2	0,05-1
2	Фактор форми (k), мкм	0,3±0,001	0,4±0,002	0,7±0,001
3	Коефіцієнт сферичності (K _s)	5,0±0,002	2,5±0,001	3,0±0,001
4	Діаметр Ферета (Df), мкм	2,0±0,001	0,6±0,003	0,9±0,001

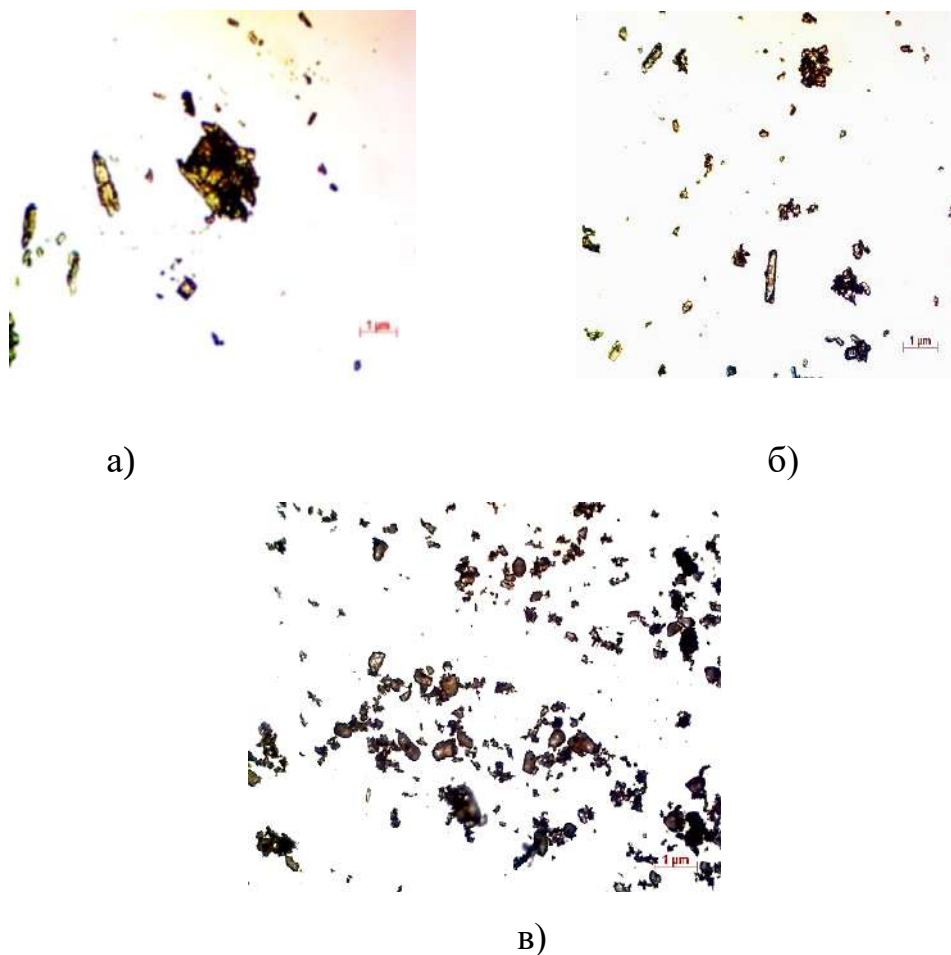


Рис. 3.10 Мікросвітлини порошків: а) бензокаїн; б) лідокаїн гідрохлорид; в) тримекаїн гідрохлорид

Результати дослідження свідчать, що форма та розмір субстанцій бензокаїну (рис. 3.10 а), лідокаїну гідрохлориду (рис. 3.10 б) та тримекаїну гідрохлориду (рис. 3.10 в) значно різняться між собою (табл. 3.6). Бензокаїн має об'ємні частинки, які за формою наближені до прямокутної. У полі зору присутні багаточисельні уламки, поверхня – нерівномірна. Лідокаїн гідрохлорид має частинки, що здатні до агрегації. У зразку тримекаїну гідрохлорид спостерігається рівномірний розподіл прозорих частинок, які наближені до прямокутної форми, здатних до агрегації, пластинчастих.

Для наочної інтерпретації результатів мікроскопічного аналізу була побудована диференціальна крива розподілу частинок місцевих анестетиків згідно розміру їх фракцій. Отримані графіки диференціального аналізу представлені на рис. 3.11.

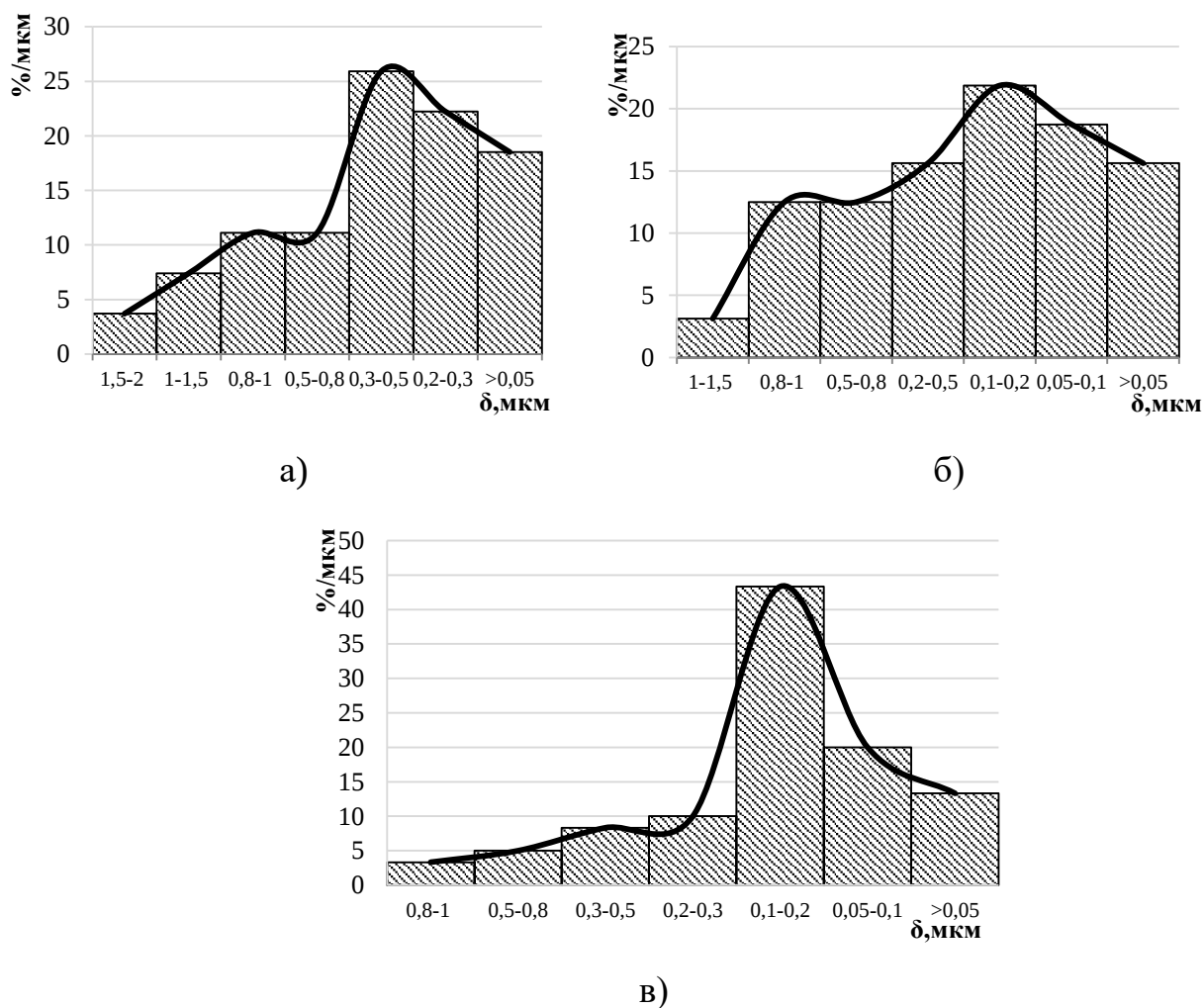


Рис. 3.11 Диференціальна крива розподілу частинок при мікроскопічному дослідженні: а) бензокаїн; б) лідокаїн гідрохлорид; в) тримекаїн гідрохлорид

Як видно з рис. 3.11, до закону нормального розподілу відноситься зразок тримекаїну гідрохлорид. Його диференціальна крива має один максимум, що відповідає фракції з розмірами частинок у 0,1–0,2 мкм. У інших зразках висота максимуму зменшується, крива стає більш розтягнутою, що свідчить про їх полідисперсність. Найбільша площа між диференціальною кривою та віссю абсцис притаманна субстанції лідокаїну гідрохлориду (рис. 3.11 б), що може означати майже рівне співвідношення частинок між усіма фракціями у даному зразку. Для бензокаїну переважаючою є фракція з лінійним розміром у 0,3–0,5 мкм. Аналітична диференціальна лінія даного зразку має один пік з значною сумарною різницею між частинками, що мають менший розмір.

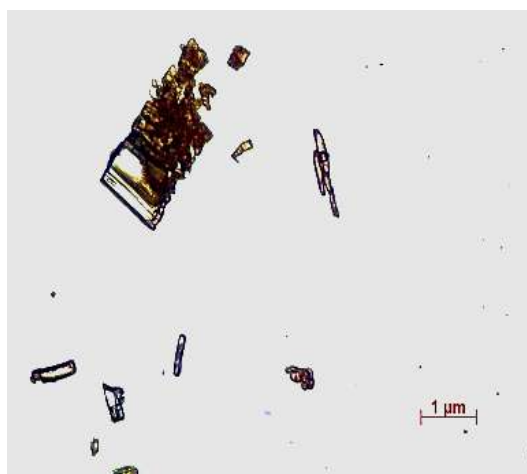
Підсумовуючі кристалографічну характеристику субстанцій можна прийти до певного проміжного висновку: 1) для бензокаїну є характерною наявність великої кількості частинок ізодіаметричної форми з коливаннями у лінійних розмірах фракцій; 2) лідокаїн гідрохлорид та тримекаїн гідрохлорид характеризуються більш однорідною диференціацією фракцій, однак частинки здатні до значної агломерації (за типом нашарування).

У попередньому підрозділі дисертаційної роботи було встановлено, що діосмін та гесперидин мають дуже обмежену здатність до розчинення у гідрофільних та гідрофобних середовищах, і можуть бути введені до складу супозиторіїв виключно за типом суспензії у воді очищеній. У такому випадку, враховуючи фізико-хімічні характеристики розглянутих флавоноїдів, важливим етапом дослідження стає правильний вибір середовища для введення місцевого анестетику.

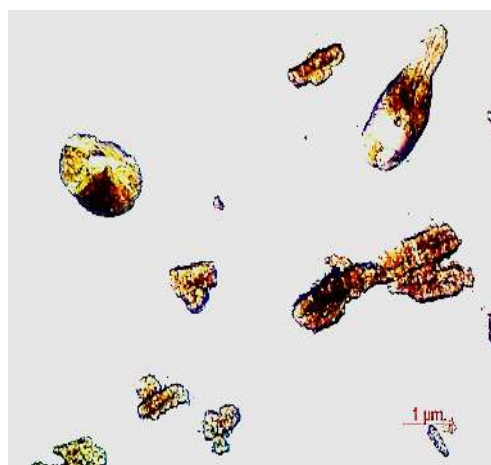
Тому наступний етап дослідження був присвячений визначенню розподілення, розміру і форми частинок бензокаїну, лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну гідрохлориду у різних типах розчинників. Експериментальне вивчення проводилось паралельно 2 методами: аналізом розчинності (метод описаний у ДФУ) та мікроскопією зразків. Отримані результати наведені у табл. 3.7-3.8 та рис. 3.12-3.14

Як видно із рис. 3.12 а, додавання води очищеної до зразків значно змінює їх лінійний розмір та форму частинок. Зазначена зміна відбувається за рахунок розпадання великих конгломератів з фракції 1,5-2 мкм. Дослідження розчинності субстанцій у середовищі пропіленгліколю (рис. 3.12 б) встановило, що бензокаїн є мало розчинним, про що свідчить лише незначна зміна кристалографічних характеристик частинок (табл. 3.7).

За результатами мікроскопіювання встановлено, що бензокаїн добре розчиняється у олії соняшниковій (рис. 3.12 в). У полі зору спостерігаються малочисельні частинки, які з плином часу повністю зникають. Отримані дані дозволяють прогнозувати добре розподілення даного місцевого анестетику у гідрофобному середовищі супозиторіїв ректальних.



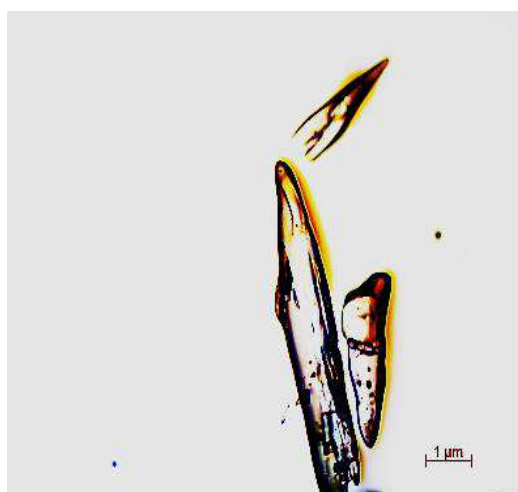
а)



б)



в)



г)



д)

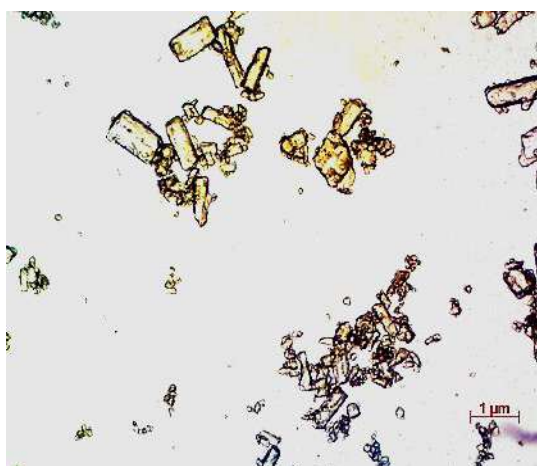
Рис. 3.12 Розчинність бензокаїну у різних середовищах, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, $\times 60$: а) у воді очищеній; б) у пропіленгліколі; в) у олії соняшниковій г) у ПЕО-400; д) у етанолі 96%;



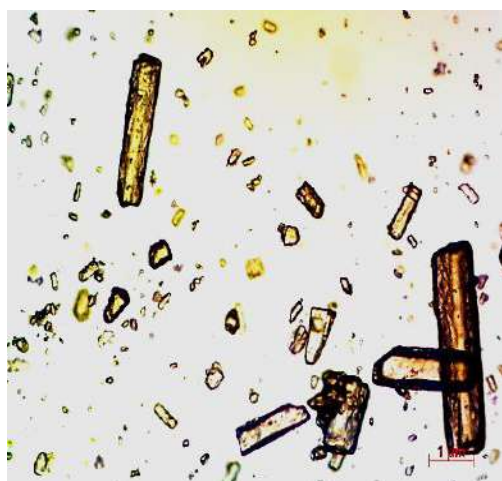
а)



б)



в)

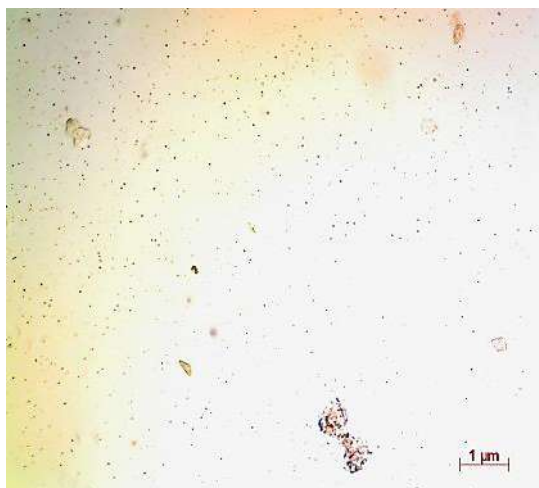


г)



д)

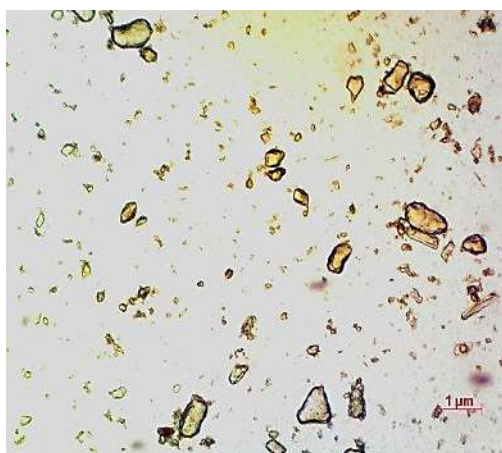
Рис. 3.13 Розчинність лідокаїну гідрохлориду у різних середовищах, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, х60: а) у воді очищеній; б) у пропіленгліколі; в) у олії соняшниковій г) у ПЕО-400; д) у етанолі 96%;



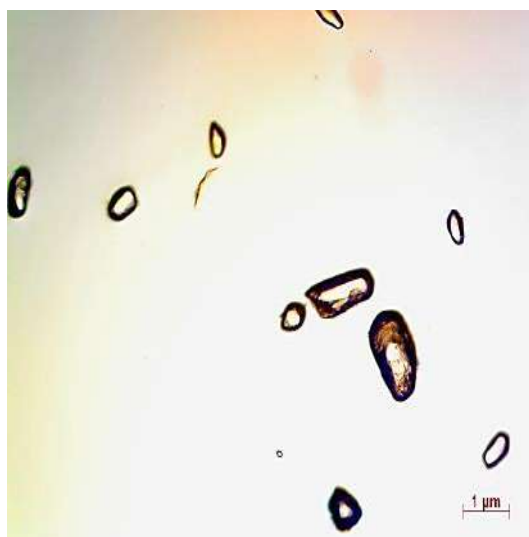
а)



б)



в)



г)



д)

Рис. 3.14 Розчинність тримекаїну гідрохлориду різних середовищах, що була визначена за допомогою мікроскопічного методу, х60: а) у воді очищеній; б) у пропіленгліколі; в) у олії соняшниковій г) у ПЕО-400; д) у етанолі 96%;

Таблиця 3.7

Дослідження впливу розчинників на кристалографічні характеристики субстанцій бензокаїну, лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну гідрохлориду

№ з/п	Розчинник	Зразок		
		Бензокаїн	Лідокаїн гідрохлорид	Тримекаїн гідрохлорид
а	Вода очищена	$l=2-3$; $k=0,65\pm0,001$ $Ks=1,3\pm0,003$; $Df=2,1\pm0,001$	–	–
б	Пропіленгліколь	$l=1-3$; $k=0,82\pm0,002$ $Ks=1,19\pm0,001$; $Df=3,9\pm0,001$	$l=0,1-0,5$; $k=0,8\pm0,001$ $Ks=1,15\pm0,003$ $Df=1,1\pm0,002$	$l=0,2-1$ $k=0,7\pm0,001$ $Ks=1,1\pm0,003$ $Df=1,2\pm0,002$
в	Олія соняшникова	–	$l=0,3-1$ $k=0,5\pm0,003$ $Ks=1,36\pm0,001$ $Df=1,4\pm0,001$	$l=0,1-1$ $k=0,6\pm0,003$ $Ks=1,23\pm0,001$ $Df=0,81\pm0,001$
г	ПЕО-400	$l=3,5-4,8$; $k=0,4\pm0,001$ $Ks=2,2\pm0,003$; $Df=3,8\pm0,001$	$l=0,1-1,2$ $k=0,45\pm0,001$ $Ks=1,9\pm0,001$ $Df=5,3\pm0,002$	$l=0,3-1$ $k=0,84\pm0,001$ $Ks=1,21\pm0,001$ $Df=1,35\pm0,002$
д	Етанол	$l=4,3-5$	–	–

Примітки:

1. $P=95\%$;
2. L – лінійні розміри (мкм);
3. k – фактор форми (мкм);
4. Ks – коефіцієнт сферичності;
5. Df – діаметр Ферета (мкм);
6. – відбувається розчинення

Таблиця 3.8

Результати розчинності місцевих анестетиків при $20\pm2^\circ\text{C}$

Розчинник	Бензокаїн		Лідокаїн гідрохлорид		Тримекаїн гідрохлорид	
	г/100 мл	Результа	г/100 мл	Результа	г/100 мл	Результа
1	2	3	4	5	6	7
Вода очищена	0,0673 $\pm 0,0023$	ДМР	1,1123 $\pm 0,1421$	ЛР	1,1098 $\pm 0,1421$	ЛР

1	2	3	4	5	6	7
Пропіленгліколь	0,0733 ±0,0041	ДМР	0,1133 ±0,0784	МР	0,1128 ±0,0779	МР
Олія соняшникова	1,1070 ±0,1421	ЛР	0,0602 ±0,0023	ДМР	0,0768 ±0,0051	ДМР
ПЕО-400	0,0701 ±0,0027	ДМР	0,0591 ±0,0023	ДМР	0,0813 ±0,0065	ДМР
Етанол	0,0696 ±0,0033	ДМР	1,0447 ±0,1031	ЛР	1,0192 ±0,1019	ЛР

Примітки:

1. співвідношення дослідної речовини до розчинника 1:100;
2. ДМР – дуже мало розчинний;
3. ЛР – легкорозчинний,
4. МР – малорозчинний

У середовищі ПЕО-400 відбувається лише часткове крайове змочування субстанції, поверхня стає більш рівномірною, відсутні частинки менше 1,5 мкм. Етанол у концентрації 96% сприяє розчиненню бензокаїну, однак після виділення спирту спостерігається кристалізація частинок з їх наступною агломерацією.

За результатами дослідження лідокаїну гідрохлориду (рис. 3.13 а) була встановлена зміна кристалографічних характеристик елементів. З плином часу відбувається повне зникнення поодиноких частинок з поля зору, що може свідчити про задовільні показники розчинення досліджуваної субстанції у середовищах гідрофільного типу.

При додаванні пропіленгліколю (рис. 3.13 б) спостерігається зникнення фракції з розміром 0,3–0,5 мкм. Розчинення фракції понад 0,5 мкм відбувається повільно і змочуванням всієї поверхні частинки, при цьому є присутньою значна агломерація по типу нашарування. Незмінність лінійних розмірів частинок у середовищі олії соняшникової (рис. 3.13 в) обумовлена поганими показниками розчинення у гідрофобних речовинах.

Для тримекаїну гідрохлорид (рис. 3.14) є характерним розчинення, що у цілому є майже аналогічним показникам зразку лідокаїну гідрохлорид.

Отримані дані (табл. 3.7–3.8) свідчать про певну залежність ступеня розчинності зразків анестетиків залежно від показника їх діелектричної проникності. Так, розчинність бензокаїну зменшується зі збільшенням діелектричної проникності і сягає свого максимуму на гідрофобній речовині – олії соняшниковій (ДП – 2,5). Характер розчинення лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну гідрохлориду має інший тип – розчинність збільшується з підвищенням діелектричної проникності, сягаючи свого максимуму у діапазоні ДП 25–78.

За результатами мікроскопічного дослідження ми прийшли до висновку, що усі проаналізовані речовини можуть стати активними фармацевтичними інгредієнтами ректальних супозиторіїв дифільного типу. Введення бензокаїну є можливим у гідрофобну частину ЛФ; лідокаїну гідрохлорид та тримекаїну гідрохлорид – у гідрофільну частину (за типом суспензії).

Однак, існує певна технологічна проблема у разі вибору тримекаїну гідрохлориду чи лідокаїну гідрохлориду – недостатня кількість гідрофільної фази для одночасного розчинення як флавоноїдів, так і місцевих анестетиків. Дослідження літературних джерел вказують на те, що оптимальна кількість гідрофільної частини дисперсної системи супозиторіїв не може перевищувати 40% (менше 1,6 на 1 супозиторій масою 4,0) [258, 259].

У такому випадку при одночасному введенні діосміну, гесперидину та одного з місцевих анестетиків може відбутися часткова коалесценція дисперсної фази у гідрофобне середовище [260]. У цілому це може призводити до зниження фармакотехнологічних показників готового лікарського засобу

Враховуючи подібні міркування, ми зупинили свій вибір на бензокаїні. Введений у гідрофобну фазу дисперсної системи даний місцевий анестетик рівномірно розподілиться в усьому об'ємі ЛФ, не створюючи фізико-хімічних перепон для підвищення біодоступності флавоноїдів.

3.3 Вибір складу компонентів дифільної супозиторної основи

На першому етапі нашої роботи ми провели дослідження по введенню діосміну, гесперидину та бензокаїну у часто використовувані, при створенні супозиторіїв, основи: гідрофобну (твердий жир), гідрофільну (сплав 95:1 ПЕО-1200 та ПЕО-400) та варіацію дифільної основи (твердий жир з сплавом 95:1 ПЕО-1200 та ПЕО-400). У склад деяких зразків були додатково введені: емульгатор Т-2 чи регулятор в'язкості – натрію альгінат, ГМПЦ. Варіація кількісного вмісту зразків та їх органолептичні характеристики наведені у табл. 3.9–3.10.

Таблиця 3.9

Кількісний вміст зразків супозиторіїв із діосміном, гесперидином та бензокаїном

№	Компоненти основи						Діосмін/ Гесперидин (9:1), %	Бензокаїн, %
	Твердий жир, %	ПЕО -400, %	ПЕО- 1200, %	Натрію альгінат	ГМПЦ, %	Т-2, %		
1	85	—	—	—	—	—	12,5	2,5
2	84	—	—	1	—	—		
3	84	—	—	—	1	—		
4	75	—	—	—	—	10		
5	74	—	—	1	—	10		
6	74	—	—	—	1	10		
7	—	4,25	80,75	—	—	—		
8	—	4,2	79,8	1	—	—		
9	—	4,2	79,8	—	1	—		
10	—	3,75	71,25	—	—	10		
11	—	3,7	70,3	1	—	10		
12	—	3,7	70,3	—	1	10		
13	45	1,5	28,5	—	—	10		
14	44,4	1,48	28,12	1	—	10		
15	44,4	1,48	28,12	—	1	10		

Примітка. Кількість супозиторіїв для кожного зразку – 5.

Органолептичні характеристики зразків супозиторіїв

№ зразку	Органолептичні характеристики
1	2
1	Всередині вздовж зразку визначається повітряний стрижень. Нижня частина супозиторію заповнений діосміном та гесперидином (світло- жовті частинки). Подекуди наявні великі білі вкраплення бензокаїну на поверхні. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
2	Всередині вздовж зразку визначається повітряний стрижень. Нижня частина супозиторію коричневого кольору через осідання частинок натрію альгілату. На поверхні фіксуються білі вкраплення. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
3	Всередині вздовж зразку визначається повітряний стрижень. На поверхні фіксуються «ниткоподібні» включення ГПМЦ. Зразки мають мутний колір та неоднорідну структуру. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
4	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. Присутня певна неоднорідність структури, мутний колір. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
5	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. Нижня частина супозиторію коричневого кольору через осідання частинок натрію альгілату. На поверхні фіксуються білі вкраплення. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
6	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. На поверхні фіксуються «ниткоподібні» включення ГПМЦ. Зразки мають мутний колір та неоднорідну структуру. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
7	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. АФІ повністю осіли у кінчику, через що нижня частина супозиторію є достатньо крихкою. Подекуди наявні великі білі вкраплення бензокаїну на поверхні.
8	Всередині вздовж зразку визначається невеликий повітряний стрижень. Частинки натрію альгілату повністю осідають у кінчику, через що він стає коричневого кольору. Верхня частина супозиторію має мутні вкраплення.

1	2
9	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. На поверхні фіксуються «ниткоподібні» включення ГПМЦ. Зразки мають мутний колір та неоднорідну структуру. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
10	Супозиторії мають досить крихку структуру. Нижня частина зразку не сформована. Присутнє велике лійкоподібне заглиблення. На поверхні наявні скупчення АФІ.
11	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. Нижня частина супозиторію коричневого кольору через осідання частинок натрію альгінату. На поверхні фіксуються білі вкраплення. Візуально визначається загальна нерівномірність розподілу АФІ у супозиторії.
12	Зверху зразку є наявним лійкоподібне заглиблення. На поверхні фіксуються «ниткоподібні» включення ГПМЦ. Зразки мають мутний колір та неоднорідну структуру.
13	Супозиторій не сформувався. Наявна кремоподібна незастигаюча текстура. Неоднорідне розподілення АФІ.
14	Супозиторій не сформувався. Наявна кремоподібна незастигаюча текстура. Неоднорідне розподілення АФІ.
15	Супозиторій не сформувався. Наявна кремоподібна незастигаюча текстура. Неоднорідне розподілення АФІ.

Згідно результатів дослідження (табл. 3.9–3.10) можна зробити припущення, що звичайні комбінації основ недоцільні при створенні супозиторіїв з діосміном, гесперидином та бензокаїном [261]. У кожному з наведених зразків спостерігалось нерівномірне розподілення АФІ. Дисперсна система була недостатньо однорідною, фіксувалось утворення повітряних стрижнів чи великих лійкоподібних заглиблень. Введення натрію альгінату чи ГМПЦ не вплинуло на покращення структурних властивостей зразків. Окрім цього, комбінація твердого жиру та сплаву 95:1 ПЕО-1500 та ПЕО-400 не показала задовільної твердості, утворивши непридатну для супозиторної основи кремоподібну незастигаючу масу. Разом з тим, проведення фармакотехнологічних досліджень здалось нам недоцільним через незадовільні органолептичні характеристики дослідних зразків. Так, майже 90% всіх сформованих зразків мали нерівності поверхні чи відколоту частину.

У зв'язку із цим, спираючись на дані наведені у попередньому підрозділі дисертаційної роботи, ми висунули гіпотезу про доцільність створення ректальних супозиторіїв саме дифільного типу. Оскільки отримані у результаті теоретичного вивчення дані, аргументовано довели концептуальність заміни гідрофільної супозиторної основи (як частини дисперсного середовища) на воду очищену. Також, доцільним є використання як гідрофобної частини супозиторіїв комбінацію Witepsol чи Suppocire.

Для реалізації поставленої задачі на першому етапі технологічних досліджень нами був проведений аналіз якісних характеристик зразків супозиторіїв з різними компонентами гідрофобної частини дисперсної системи. Характеристики аналізованих гідрофобних супозиторних основ наведені у додатку А.1. Відсотковий вміст гідрофільної фази у 20% аргументувався оптимальною межею для утворення стабільної дисперсної системи ЛФ подібного типу [262]. Склад дослідних зразків наведений у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Склад зразків з різним вмістом гідрофобної фази

Компоненти основи	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Witepsol H 37, %	55	—	—	—	—
Witepsol W 35, %	—	55	—	—	—
Suppocire A, %	—	—	55	—	—
Suppocire AML, %	—	—	—	55	—
Suppocire AM, %	—	—	—	—	55
Вода очищена, %	20	20	20	20	20
Т-2, %	10	10	10	10	10
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Згідно даних табл. 3.11 проводилось дослідження за фармакотехнологічними показниками (методики описані у 2 розділі даної роботи). Отримані у результаті вивчення дані наведені у табл. 3.12–3.13 та на рис. 3.15.

**Органолептичні характеристики зразків супозиторіїв з різним складом
гідрофобної фази**

№ зразку	Органолептичні характеристики отриманих зразків супозиторіїв
1	Супозиторії торпедоподібної форми, вістря має неоднорідну поверхню, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура міцна
2	Супозиторії торпедоподібної форми, із гладкою поверхнею, зріз має помірно однорідну текстуру, структура міцна
3	Супозиторії торпедоподібної форми, із гладкою поверхнею, на зрізі присутні численні неоднорідні включення, структура крихка
4	Супозиторії торпедоподібної форми, із гладкою поверхнею, на зрізі присутні численні неоднорідні включення, структура крихка
5	Супозиторії торпедоподібної форми, із гладкою поверхнею, на зрізі присутні численні неоднорідні включення, структура крихка

Таблиця 3.13

**Фармакотехнологічні дослідження зразків супозиторіїв з різним складом
гідрофобної фази**

Вид дослідження	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Температура плавлення, °C	37,0±0,1	37,1±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1
Температура затвердіння, °C	36,9±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	7	7	5	4	5
Твердість, кг	1,321±0,141	1,523±0,153	0,745±0,101	0,596±0,092	0,712±0,094
Мукоадгезія, г*сек	215±5	287±6	123±3	114±2,45	118±2,5
Час розпадання, хв	11±0,5	13±0,5	9±0,5	8±0,5	9±0,5
Водневий показник	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,1±0,01

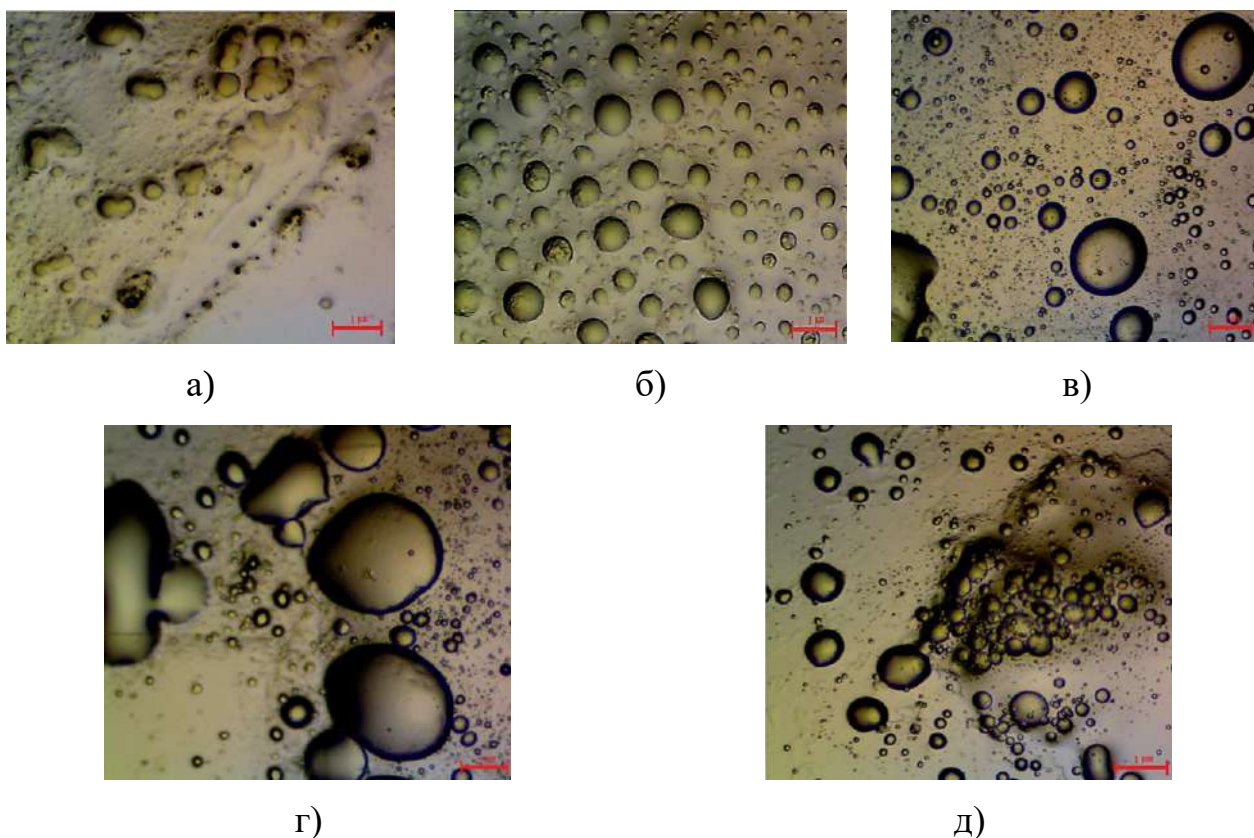


Рис. 3.15 Мікросвітлини супозиторних основ з різним якісним складом гідрофобної фази, х60 при температурі 40°C: а) Witepsol H 37; б) Witepsol W 35; в) Suprocire A г) Suprocire AML; д) Suprocire AM

З результатів дослідження (табл. 3.12–3.13) встановлено, що у зразках, де використовували супозиторні основи Suprocire A, Suprocire AML, Suprocire AM, показники якості (температура плавлення, твердість, мукоадгезія, час розпадання, рН) є нижчими за можливий мінімальний поріг відповідності. При оцінці критеріїв стабільності дисперсного середовища був виявлений значне розшарування гідрофільної та гідрофобною фази (свідчить про незадовільну стабільність зразків).

Мікросвітлини (рис. 3.15 в–д) дисперсних систем, аналогічно вказаним вище результатам, свідчать про нерівномірну взаємодію між гідрофобним та гідрофільним середовищем дифільної системи. Розмір структуро-формуєчих елементів фаз мав значний лінійний розбіг (від 0,1 до 3,0 мкм), що могло бути причиною утворення точкових нестабільностей (завдяки флоакуляції чи частковій коагуляції) і крихких текстур.

Разом з тим отримані результати (табл. 3.12) свідчать, що дисперсні системи з Witepsol H 37 та Witepsol W 35 перевищували інші зразки за показниками твердості та мукоадгезії майже у 2 рази; їх стабільність оцінювалась як «умовно задовільна». Згідно мікросвітлин, у системах проаналізованих зразків спостерігалась більш рівномірна взаємодія між гідрофобною та гідрофільною фазою у порівнянні з основами Suprocire (рис. 3.15 а–б).

Однак, незважаючи на прийнятні фармакотехнологічні показники, зразок з Witepsol H 37 мав незадовільні для супозиторіїв органолептичні характеристики (табл. 3.13).

Утворення крихкого вістря відбувалося завдяки перерозподілу більшої кількості гідрофільної фази до нижньої частини супозиторію внаслідок сили тяжіння. У такій ситуації відбувається зниження дисперсності систем, що призводить до зменшення твердості зразку на певних ділянках ЛФ. Окрім цього, характерний для цих зразків температурний інтервал між процесами плавлення та затвердіння у 0,1 °С сприяв нерівномірному застиганню лікарської форми.

Тому, для подальших досліджень, нами була обрана супозиторна основа Witepsol W 35.

Наступний етап роботи був присвячений вибору оптимальних якісних та кількісних показників гідрофільної фази дисперсного середовища супозиторіїв. Об'єктом дослідження стали зразки з Witepsol W 35 та гідрофільною фазою – водою очищеною.

Склад, органолептичні характеристики та фармакотехнологічні показники дослідних зразків наведено у табл. 3.14–3.16.

Також, зразки з табл. 3.14 були проаналізовані згідно структурно-механічних характеристик їх дисперсної системи (метод визначення реологічних властивостей). Результати дослідження наведені на рис. 3.16.

Склад зразків супозиторіїв з варіацією вмісту гідрофільної та гідрофобної фази

№ зразку	Компоненти основи				
	Вода очищена, %	Witepsol W 35, %	T-2, %	Діосмін/ Гесперидин, %	Бензокаїн
1	20	55	10	12,5	2,5
2	25	50	10	12,5	2,5
3	30	45	10	12,5	2,5
4	35	40	10	12,5	2,5
5	40	35	10	12,5	2,5
6	45	30	10	12,5	2,5
7	50	25	10	12,5	2,5

Таблиця 3.15

Органолептичні характеристики зразків з варіацією вмісту гідрофільної та гідрофобної фази

Зразок №	Органолептичні характеристики
1	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має помірно однорідну текстуру, структура міцна
2	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має помірно однорідну текстуру, структура міцна
3	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно міцна
4	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
5	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура крихка
6	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура крихка, схильна до деформації.
7	Супозиторії торпедоподібної форми, вістря має неоднорідну поверхню, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура крихка, схильна до деформації.

Фармакотехнологічні дослідження зразків з варіацією вмісту гідрофільної та гідрофобної фази

Вид дослідження	№ зразку						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура плавлення, °С	37,1±0,1	37,1±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1	36,9±0,1	36,6±0,1
Температура затвердіння, °С	36,9±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,5±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	7	6	6	5	5	4	3
Мукоадгезія, г*сек	287±6	264±6	223±4	214±2,55	218±2,3	209±2,3	191±2,3
Час розпадання, хв	13±0,5	13±0,5	9±0,5	8±0,5	8±0,5	5±0,5	3±0,5

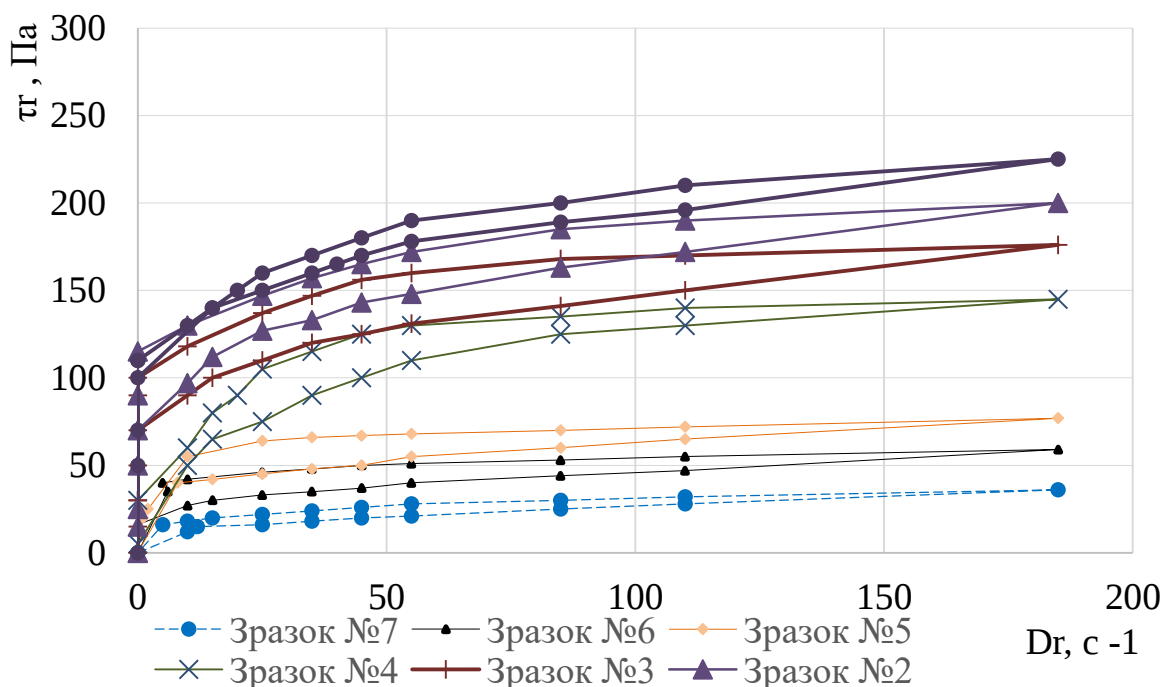


Рис. 3.16 Реограми плинності зразків супозиторіїв із різним відсотковим вмістом гідрофільної частини дисперсної системи

Отримані у результаті вивчення дані відображають залежність структурної в'язкості дисперсної системи від концентрації гідрофільної фази супозиторіїв. Згідно рис. 3.16 зразки №5, №6, №7 мають псевдопластичний тип плинину, що може обумовлювати виникнення нестабільностей між компонентами середовища супозиторної основи. Для зразків №1, №2, №3, №4 характерним є пластичний тип плинину дисперсної системи; площа петлі гістерезису, що притаманна даним зразкам, свідчить про достатню тиксотропність зазначених основ. Однак, ми вважаємо, що проаналізована структурна в'язкість (№1–7 <220 Па) може бути недостатньою для утворення супозиторіїв з задовільною твердістю. Тому наступний етап роботи був направлений саме на визначення показника твердості дослідних зразків. Отримані у результаті вивчення дані представлені на рис. 3.17.

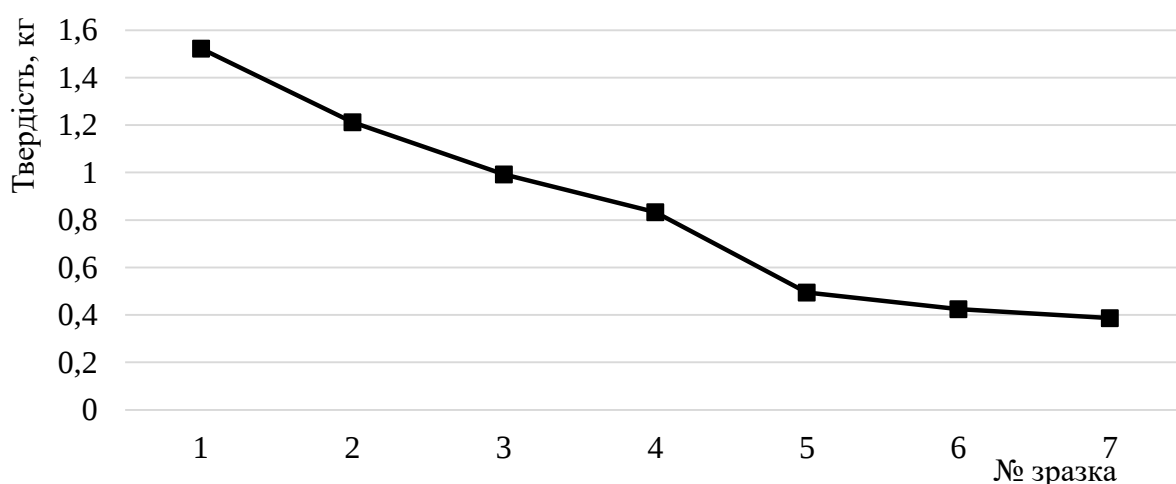


Рис. 3.17 Залежність твердості супозиторіїв від співвідношення води очищеної та Witepsol W 35

Як видно з рис. 3.17, жоден з зразків не відповідає вимогам, що пред'являються до супозиторіїв ректальних. Так, твердість зразку повинна бути більшою за 2600 г, що обумовлено створенням певного балансу між можливістю ЛЗ проходити опір сфінктера прямої кишки та швидкістю деструкції супозиторіїв у аноректальній зоні [263, 264]. Однак отримані дані свідчать, що проаналізовані зразки будуть піддаватись деформації ще під час їх введення у пряму кишку. Окрім цього, для зразків є характерною прямопропорційна залежність, що впливає на

технологію створення ЛФ: зі збільшенням кількості гідрофільної фази зменшується твердість зразку.

Наступний етап дослідження був направлений на аналіз показників вивільнення АФІ (діосміну та гесперидину) зі зразків супозиторіїв. Вивчення проводилось методом дифузії флавоноїдної фракції у агар. Отримані у результаті аналізу дані наведені у табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Дослідження показника вивільнення флавоноїдної фракції методом дифузії у агар

Зразок №	Діаметр забарвленої зони, см
1	HBB
2	HBB
3	HBB
4	0,025±0,01
5	0,05±0,01
6	0,075±0,025
7	0,1±0,05

Примітка. HBB – не відбувається вивільнення.

Результати дослідження (табл. 3.17) демонструють незадовільне вивільнення флавоноїдної фракції із дослідних супозиторіїв. Так у зразках №1–3 не спостерігалось темно-синього забарвлення навколо лунки з супозиторним розплавом, що може вказувати на відсутність дифузійних процесів між агаром та зразками. У зразках № 4–7 було відзначено незначне вивільнення АФІ (<10 мм), що свідчить про непідпорядкування отриманих результатів критеріям прийнятної біодоступності [265]. Незадовільне вивільнення АФІ з зразків №1–7 може прогнозувати доцільність подальших досліджень з вибору складу основи зразків супозиторіїв.

На наступному етапі роботи було досліджено вивільнення бензокаїну зі зразків супозиторіїв. Вивчення проводилось методом діалізу крізь напівпроникну

мембрану з наступним спектрофотометричним аналізом. Результати наведені на рис. 3.18.

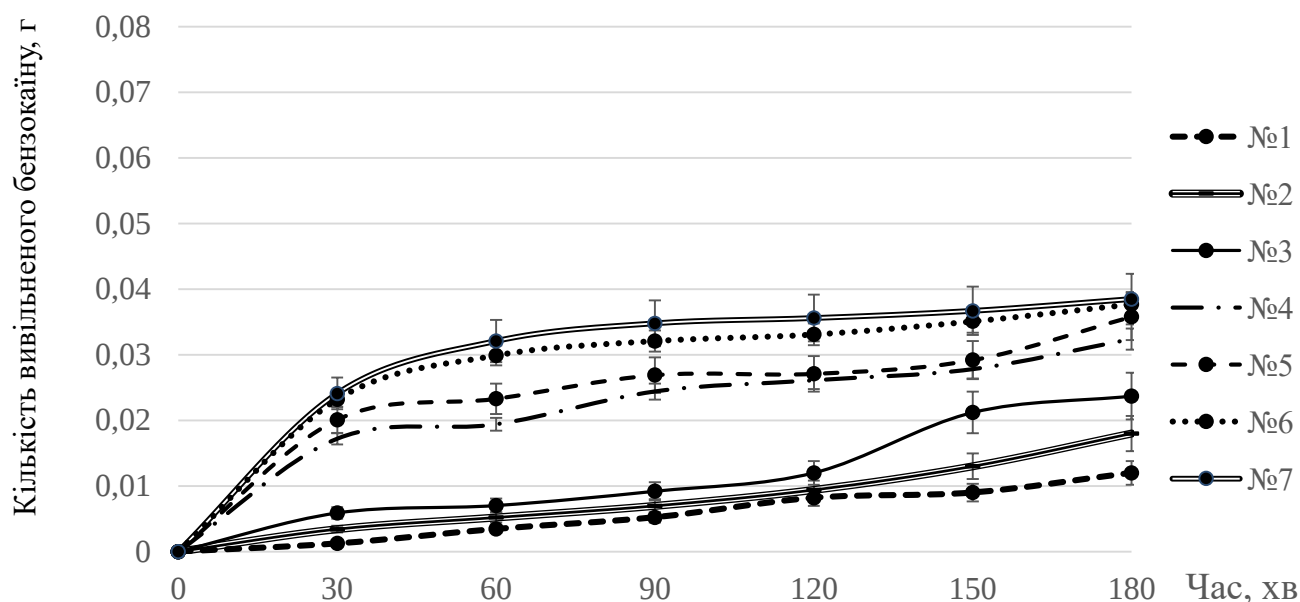


Рис. 3.18 Результати дослідження вивільнення бензокаїну зі зразків супозиторіїв залежно від співвідношення води очищеної та Witepsol W 35

Отримані у результаті вивчення дані (рис. 3.18) вказують на недостатнє вивільнення бензокаїну з супозиторіїв та незадовільні біофармацевтичні показники. У жодному зі зразків кількість вивільненої сполуки не перевищувала 50%. Окрім цього, у зразках № 6 та 7 в кінці експерименту фіксувалось не більше за 20% вивільнення бензокаїну. Можливим шляхом вирішення проблеми подібного типу є якісний підбір найбільш доцільного за показником ГЛБ емульгатора. Введення сполуки даного типу допоможе створити впорядковані зв'язки між гідрофобною та гідрофільною частиною дифільної системи, тим самим забезпечуючи прийнятні біофармацевтичні показники для ЛФ.

Для встановлення необхідного типу емульгатору ми провели дослідження щодо превалювання певних частин дисперсної системи у зразках супозиторіїв. З результатів табл. 3.18 можна зробити припущення, що у зразках №6 та 7 відбувається «інверсія» фаз дисперсного середовища (починає превалювати гідрофільна частина системи над гідрофобною). Ми вважаємо, що даний фізичний

процес напряму вплинув на незадовільні органолептичні характеристики зразків №6–7 у табл.3.15.

Таблиця 3.18

Визначення типу дисперсного середовища у зразків супозиторіїв з варіацією вмісту гідрофільної та гідрофобної фази

№ зразку	Барвник	
	<i>Метиленовий синій</i>	<i>Судан</i>
1	не взаємодіє	взаємодіє
2	не взаємодіє	взаємодіє
3	не взаємодіє	взаємодіє
4	не взаємодіє	взаємодіє
5	не взаємодіє	взаємодіє
6	взаємодіє	не взаємодіє
7	взаємодіє	не взаємодіє

Окрім цього, отримані у табл. 3.18 результати свідчать про необхідність використання у подальших дослідженнях емульгаторів «зворотнього типу». Це пояснюється тим, що система найбільш вдалих зразків (№1–5) характеризувалась як зворотня емульсія або дисперсне середовище типу «вода-у-олії». Таким чином, подальші дослідження направлені на вибір доцільного для дифільної системи супозиторіїв емульгатора.

Розроблені на наступному етапі зразки відрізнялись якісним складом емульгаторів «зворотнього типу». Їх кількісний вміст та органолептичні характеристики наведено у табл. 3.19–3.20.

Окрім цього, для порівняння фармакотехнологічних властивостей були виготовлені супозиторії (табл. 3.21–3.22), у яких відсутні діосмін, гесперидин та бензокаїн. Отримані у результаті вивчення дані представлені у табл. 3.23–3.24 та на рис. 3.19.

Склад зразків з різними емульгаторами

Компоненти основи	№ зразку						
	1	2	3	4	5	6	7
Witepsol W 35, %	55	55	55	55	55	55	55
Вода очищена, %	20	20	20	20	20	20	20
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Tween-80, %	10	–	–	–	–	–	–
Montanov 202, %	–	10	–	–	–	–	–
Montanov L, %	–	–	10	–	–	–	–
Span-60, %	–	–	–	10	–	–	–
Cetareth-20, %	–	–	–	–	10	–	–
Easynov, %	–	–	–	–	–	10	–
Ergawax CE V, %	–	–	–	–	–	–	10

Таблиця 3.20

Органолептичні характеристики зразків з різними емульгаторами

№ зразку	Органолептичні характеристики
1	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має одиничні неоднорідні включення коричневого та білого кольору, структура міцна
2	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має одиничні неоднорідні включення коричневого та білого кольору, структура міцна
3	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
4	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
5	Супозиторії торпедоподібної форми, з подекуди негладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
6	Супозиторії торпедоподібної форми, вістря не сформоване, на зрізі присутні неоднорідні включення білого та коричневого кольору, структура крихка
7	Супозиторії торпедоподібної форми, вістря не сформоване, на зрізі присутні неоднорідні включення білого та коричневого кольору, структура крихка

Склад зразків з різними емульгаторами без АФІ

Компоненти основи	№ зразку						
	8	9	10	11	12	13	14
Witepsol W 35, %	70	70	70	70	70	70	70
Вода очищена,%	20	20	20	20	20	20	20
Tween-80, %	10	–	–	–	–	–	–
Montanov 202,%	–	10	–	–	–	–	–
Montanov L,%	–	–	10	-	-	-	-
Span-60,%	–	–	–	10	–	–	–
Cetareth-20,%	–	–	–	–	10	–	–
Easynov,%	–	–	–	–	–	10	–
Ercawax CE V,%	–	–	–	–	–	–	10

Таблиця 3.22

Органолептичні характеристики зразків із різними емульгаторами без АФІ

Зразок №	Органолептичні характеристики
8	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має помірно однорідну текстуру, структура міцна
9	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, зріз має помірно однорідну текстуру, структура міцна
10	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура міцна
11	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура міцна
12	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
13	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення у, структура помірно крихка
14	Супозиторії торпедоподібної форми, вістря має неоднорідну поверхню, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка

Фармакотехнологічні дослідження зразків з різними емульгаторами

Вид дослідження	№ зразку						
	1	2	3	4	5	6	7
Температура плавлення, °С	37,4±0,1	37,4±0,1	37,1±0,1	37,1±0,1	37,0±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1
Температура затвердіння, °С	36,9±0,1	37,0±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	8	8	8	8	6	4	4
Твердість, кг	4,031±0,310	3,323±0,221	2,412±0,193	1,978±0,161	1,748±0,131	1,662±0,082	1,551±0,033
Мукоадгезія, г*сек	210±2,01	229±2,12	290±2,89	284±2,55	290±2,81	302±2,89	312±2,9
Час розпадання, хв	22±0,5	21±0,5	13±0,5	12±0,5	11±0,5	9±0,5	9±0,5
Водневий показник	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,1±0,01	7,1±0,01	7,1±0,01
Діаметр забарвленої зони, см	0,17±0,001	0,32±0,001	0,510±0,05	0,670±0,001	0,230±0,001	0,051±0,001	0,121±0,001

Фармакотехнологічні дослідження зразків з різними емульгаторами без АФІ

Вид дослідження	№ зразку						
	8	9	10	11	12	13	14
Температура плавлення, °С	37,5±0,1	37,5±0,1	37,2±0,1	37,2±0,1	37,1±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1
Температура затвердіння, °С	36,8±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	9	9	8	8	7	7	7
Твердість, кг	4,121±0,322	3,636±0,253	2,601±0,201	2,114±0,126	1,954±0,103	1,872±0,094	1,761±0,074
Мукоадгезія, г*сек	199±1,89	223±2,2	259±2,32	264±2,45	288±2,52	295±2,57	301±2,65
Час розпадання, хв	24±0,5	23±0,5	15±0,5	14±0,5	14±0,5	11±0,5	12±0,5
Водневий показник	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,1±0,01	7,1±0,01	7,1±0,01

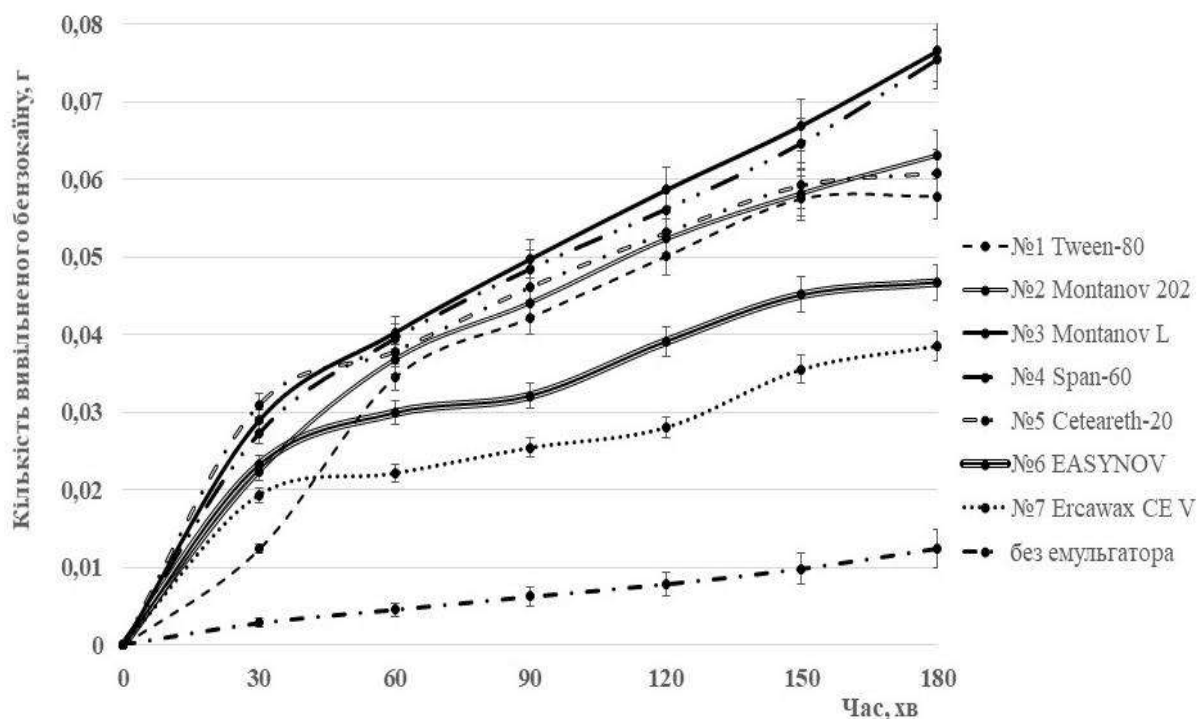


Рис. 3.19 Результати дослідження вивільнення бензокаїну з зразків супозиторіїв з різним якісним складом емульгаторів

Згідно отриманих даних (табл. 3.23–3.24, рис. 3.19) можна зробити висновок про покращення фармакотехнологічних характеристик зразків № 1–7 та № 8–14 у порівнянні з результатами попередніх етапів нашої роботи (наприклад, табл. 3.16 чи рис. 3.20).

Однак, якщо робити пряме порівняння між зразками з таблиць 3.19 (№ 1–7) та 3.21 (№ 8–14), можна констатувати, що діосмін, гесперидин та бензокаїн мають безпосередній вплив на зниження показників твердості, мукоадгезії та інтервального діапазону між температурою плавлення та затвердіння у дослідних супозиторіях. Це призводить до того, що зразки з АФІ мають незадовільні органолептичні характеристики через наявність неоднорідних включень на поверхні (табл. 3.20).

Введення емульгаторів Easynov та Ercawax CE V не змогло надати достатнього вивільнення АФІ, не забезпечило задовільної стабільності та твердості (рис. 3.19). Також, незважаючи на прийнятні показники твердості та розподілу

частинок у зразках з Tween-80 та Montanov 202, мукоадгезивні характеристики та кількість вивільнених АФІ була низькою.

Потенційним варіантом для покращення фармакотехнологічних властивостей зразків з АФІ є застосування на наступних етапах роботи емульгаторів Montanov L чи Span-60. Окрім цього ми вважаємо доцільним створення комбінації з цих речовин, оскільки можливим шляхом використання Span-60 є со-емульгування систем зворотного типу (у разі великої кількості гідрофільної фази у дисперсній системі). За результатами проведених досліджень було встановлено, що кількість емульгатору у складі супозиторіїв повинна бути 10% від загальної маси, при чому кількість Span-60 не повинна перевищувати 20% від загальної кількості емульгатора у системі [266].

Тому для подальших досліджень нами були розроблені зразки супозиторіїв з різним співвідношенням Span-60 та Montanov L (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5). Отримані результати представлені у табл. 3.25–3.27 та на рис. 3.20.

Таблиця 3.25

**Кількісний вміст зразків супозиторіїв з різним співвідношенням
емульгаторів Span-60 та Montanov L**

Компоненти основи	Співвідношення емульгаторів				
	(1:1)	(1:2)	(1:3)	(1:4)	(1:5)
Witepsol W 35, %	55	55	55	55	55
Вода очищена, %	20	20	20	20	20
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Montanov L, %	5	6,7	7,5	8	8,4
Span-60, %	5	3,3	2,5	2	1,6

**Органолептичні характеристики дослідних зразків з різним співвідношенням
емульгаторів Span-60 та Montanov L**

Зразок №	Органолептичні характеристики
1	Супозиторії торпедоподібної форми, присутні певні нерівності поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
2	Супозиторії торпедоподібної форми, присутні певні нерівності поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
3	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі подекуди присутні неоднорідні включення, структура помірно крихка
4	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, є певні неоднорідні включення, структура помірно міцна
5	Супозиторії торпедоподібної форми, з гладкою поверхнею, на зрізі не виявляються включення, структура міцна

Таблиця 3.27

**Дослідження зразків супозиторіїв із різним співвідношенням емульгаторів
Montanov L та Span-60**

Вид дослідження	№ зразку				
	1	2	3	4	5
1	2				
Температура плавлення, °C	37,1±0,1	37,1±0,1	37,1±0,1	37,1±0,1	37,1±0,1
Температура затвердіння, °C	36,9±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1	36,9±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	8	8	8	8	9
Твердість, кг	2,517±0,141	2,634±0,153	2,712±0,161	2,787±0,175	2,842±0,183

1	2				
Мукоадгезія, г*сек	293±5,43	299±6,72	305±7,12	309±7,57	315±7,64
Час розпадання, хв	13±0,5	13±0,5	12±0,5	12±0,5	11±0,5
Водневий показник	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01	7,2±0,01
Діаметр забарвленої зони, см	0,57±0,05	0,58±0,05	0,58±0,05	0,59±0,05	0,61±0,05

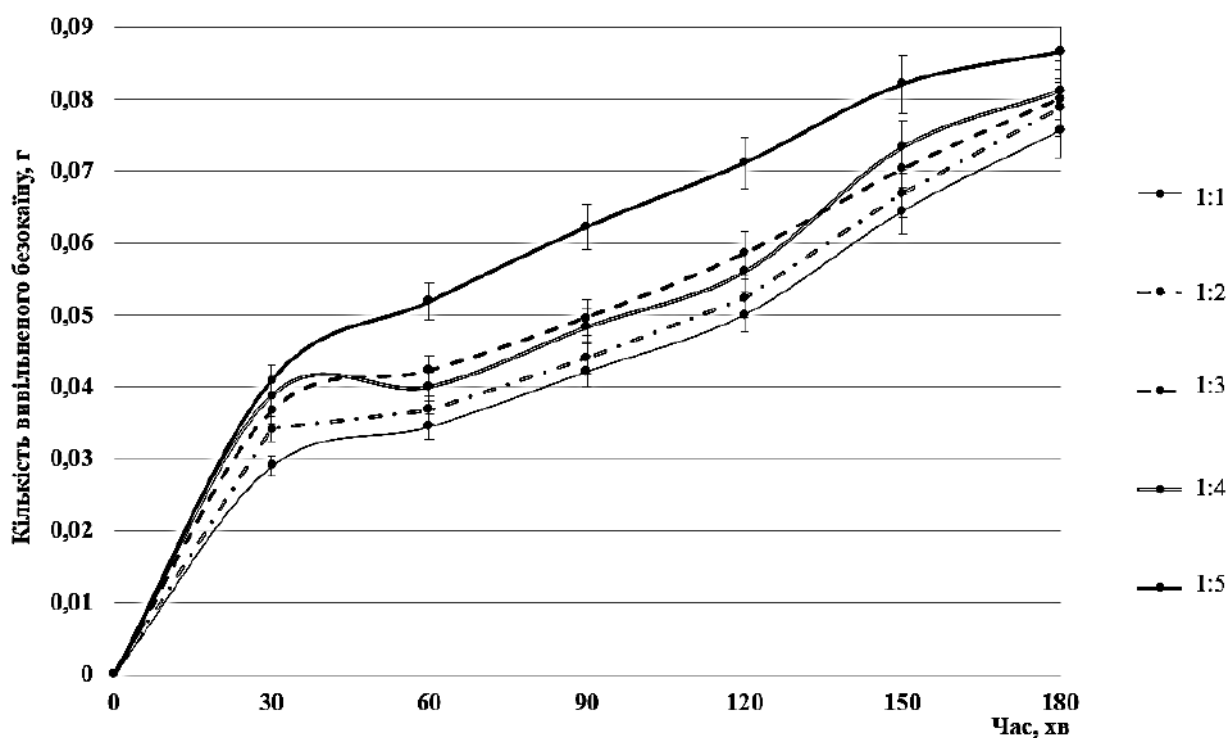


Рис. 3.20 Результати дослідження вивільнення бензокаїну з зразків супозиторіїв залежно від співвідношення Montanov L та Span-60

Починаючи з даного етапу роботи, вивчення вивільнення фракції діосміну та гесперидину здійснювалось методом діалізу крізь напівпроникну мембану з наступним спектрофотометричним вивченням. Дане рішення було прийняте з урахування того факту, що у подальшому, отримані методом дифузії у агар

результати, не мали статистично-значущої різниці і не були показовими. Результати дослідження представлені на рис. 3.21.

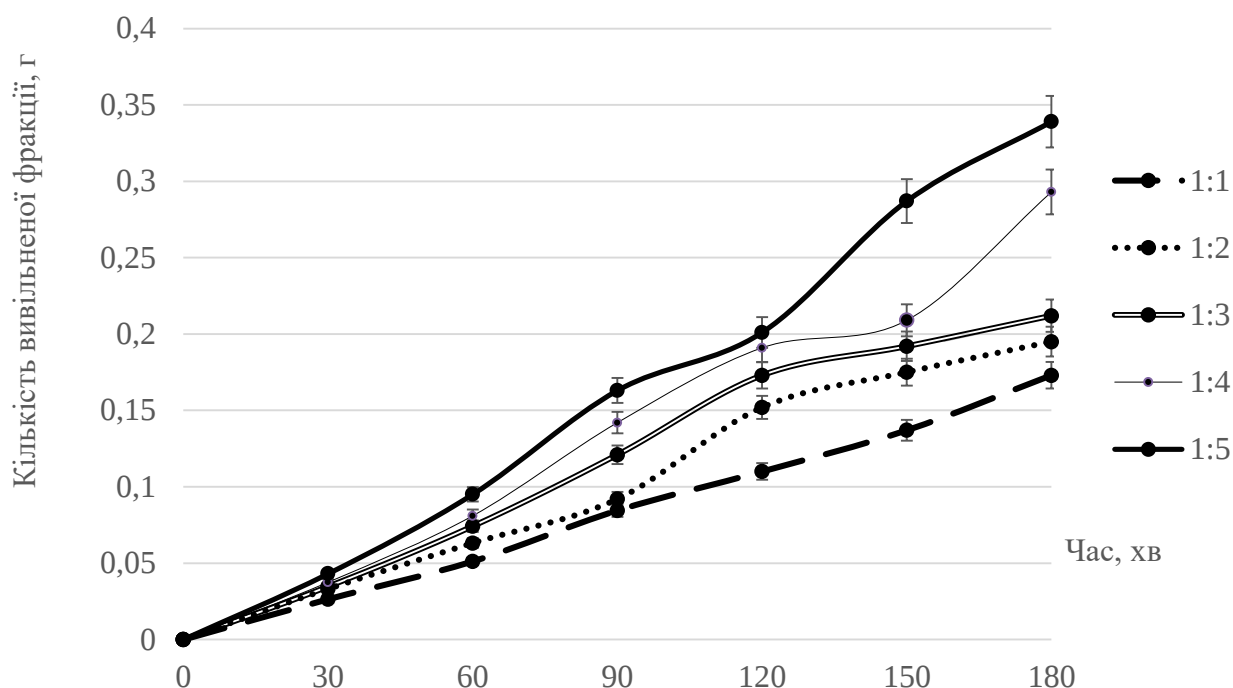


Рис. 3.21 Результати дослідження вивільнення фракції діосміну та гесперидину (9:1) з зразків супозиторіїв залежно від співвідношення Montanov L та Span-60

За результатами дослідження (табл. 3.26–3.27) встановлено, що найбільш прийнятні фармакотехнологічні властивості притаманні зразку із співвідношенням 1:5 Span-60 та Montanov L.

Незважаючи на наявний кореляційний принцип «збільшення твердості-зменшення мукоадгезії», що простежувався у попередніх дослідженнях, з зменшенням кількості Span-60 пропорційно показнику твердості зразків підвищувалась мукоадгезія. Окрім цього зразок №5 (рис. 3.20–3.21) демонструє найбільший відсоток вивільнення бензокаїну (86%) та флавоноїдної фракції (66%) з дослідних супозиторіїв.

Тому для подальших досліджень нами було обране саме співвідношення 1:5 Montanov L та Span-60, як таке, що з усіх варіантів є найбільш оптимальним за біофармацевтичними та фармакотехнологічними показниками.

Наступний етап роботи був спрямований на підвищення кількості вивільнення АФІ, мукоадгезії та твердості, для того щоб забезпечити необхідних терапевтичний ефект нового лікарського засобу [267, 268].

У такому випадку ми вважаємо доцільним додатково ввести до складу супозиторіїв полімерні сполуки. Додавання подібних сполук може допомогти стабілізувати наведені вище технологічні параметри.

За результатами теоретичного дослідження з розділу 1 попередньо були обрані 2 полімери – гідроксиметилцелюлоза та натрію альгінат у вигляді SheffCel 60HD15 та Protanal CR8133 відповідно.

Таким чином, наступне дослідження було направлене на вивчення прийняттого шляху введення даних сполук до складу супозиторіїв. Склад та органолептичні характеристики досліджених зразків наведені у табл. 3.28–3.29.

Згідно даних з табл. 3.29, зразки, у яких полімерні сполуки були введені у гідрофобну частину дисперсної системи (№2, №4), володіють незадовільними органолептичними характеристиками.

У перелічених прикладах спостерігається нерівномірне розподілення АФІ, через що існує проблема у формуванні неоднорідної «нижньої» частини супозиторію.

Найбільш прийнятні параметри притаманні супозиторіям, у яких введення полімерів відбувається у гідрофільну частину (№1, №3). У даних зразках не спостерігається візуальних структурних нестабільностей чи седиментації АФІ.

Також нами додатково було проведене дослідження по визначенню мукоадгезії зразків. Експеримент виконувався для прийняття остаточного рішення про доцільність обрання саме гідрофільної частини дисперсного середовища як середі для введення полімерних сполук. Отримані під час дослідження результати представлені на рис. 3.22.

Згідно отриманих результатів був зроблений висновок про доцільність введення полімерних сполук до складу супозиторіїв саме у гідрофільну частину.

Склад зразків при додаванні полімерних сполук у певну частину дисперсного середовища

Компоненти основи	№ зразку			
	1	2	3	4
Witepsol W 35, %	54	54	54	54
Вода очищена, %	20	20	20	20
Montanov L, %	8,4	8,4	8,4	8,4
Span-60, %	1,6	1,6	1,6	1,6
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5	2,5
SheffCel 60HD15, %	–	–	1	1
Protanal CR8133, %	1	1	–	–

Примітки:

1. Зразок № 1, 3 – введення полімеру у гідрофільну частину дисперсної системи;
2. Зразок № 2, 4 – введення полімеру у гідрофобну частину дисперсної системи.

Таблиця 3.29

Органолептичні характеристики зразків при додаванні полімерних сполук у певну частину дисперсного середовища

Зразок №	Органолептичні характеристики
1	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Візуально відзначається однорідність дисперсної системи. Нерозподілених частинок АФІ чи натрію альгілату не спостерігається. Колір однорідний. У розрізі рівна структура.
2	У супозиторії погано сформована «нижня» частина через осідання частинок натрію альгілату. Присутнє лійкоподібне заглиблення. На зрізі наявні точкові нерозподілені частинки АФІ. Колір майже однорідний
3	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Подекуди відзначаються білі ниткоподібні структури – нерозподілені частинки ГМПЦ. Нерозподілених частинок АФІ не спостерігається. Колір майже однорідний. У розрізі рівна структура.
4	У супозиторію присутній повітряний стрижень. Візуально спостерігається нерозподілення частинок АФІ. «Нижня» частина супозиторію крихка.

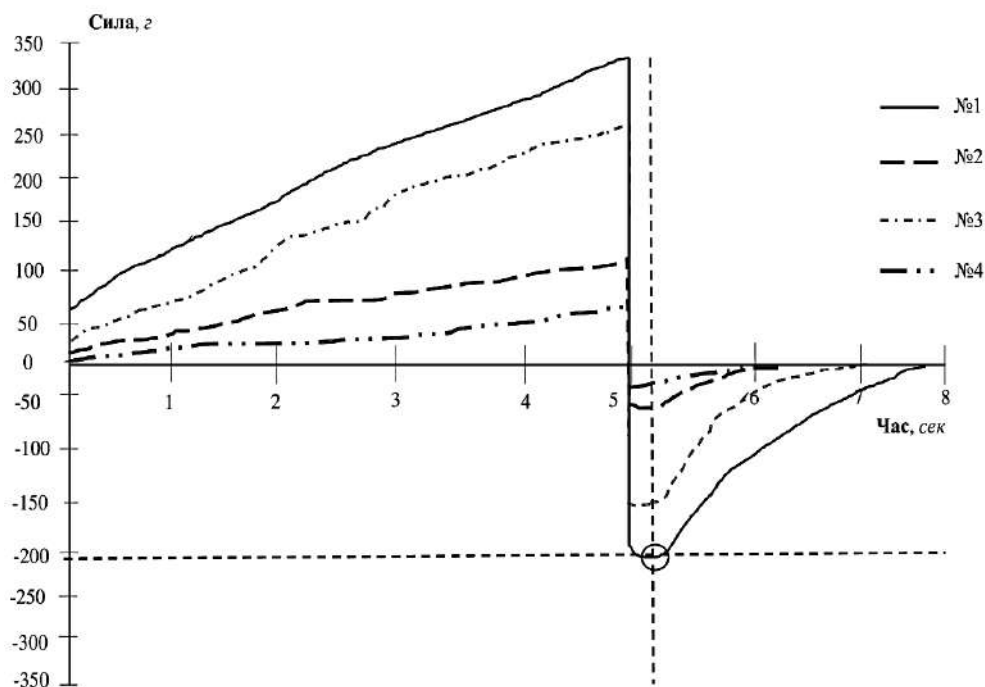


Рис. 3.22 Графік мукоадгезії зразків згідно тесту Back Extrusion Cell (A/BE) : №1 – *Protanal CR8133* у гідрофільній частині; №2 – *Protanal CR8133* у гідрофобній частині; №3 – *SheffCel 60HD15* у гідрофільній частині; №4 – *SheffCel 60HD15* у гідрофобній частині

Порівнюючи попередні результати, можна відмітити значне покращення органолептичних характеристик як за показником стабільності дисперсного середовища, так і по візуальному розподіленню АФІ у всьому об'ємі лікарського засобу. Окрім цього у зразку №1 (рис. 3.22) відмічається покращення мукоадгезії на 9% у порівнянні із зразком аналогічного складу, однак без натрію альгінату.

Тому, на наступних етапах нашої роботи введення полімерних сполук відбувалось у гідрофільну частину (воду очищену), тим самим утворюючи полімерну систему всередині дисперсного середовища.

Наступний етап нашої роботи був направлений на остаточний вибір виду полімерної сполуки та її кількості.

Для цього були розроблені зразки супозиторіїв з *Protanal CR8133* та *SheffCel 60HD15* із кількісним вмістом від 0,5 до 1,5%. Отримані результати представлені у табл. 3.30–3.31.

Таблиця 3.30

Склад зразків супозиторіїв залежно від відсотку введення полімерних сполук

Компоненти основи	№ зразку					
	1	2	3	4	5	6
Witepsol W 35, %	54,5	54	53,5	54,5	54	53,5
Вода очищена, %	20	20	20	20	20	20
Montanov L, %	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4
Span-60, %	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
SheffCel 60HD15, %	0,5	1	1,5	–	–	–
Protanal CR8133, %	–	–	–	0,5	1	1,5

Таблиця 3.31

**Органолептичні характеристики зразків залежно від відсотку введення
полімерних сполук**

Зразок №	Органолептичні характеристики
1	2
1	Супозиторії мають незначний надлам у «нижній» частині. Подекуди відзначаються білі ниткоподібні структури – нерозподілені частинки ГМПЦ. Також присутні седиментовані частинки АФІ. Колір майже однорідний. У розрізі рівна структура.
2	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Подекуди відзначаються білі ниткоподібні структури – нерозподілені частинки ГМПЦ. Нерозподілених частинок АФІ не спостерігається. Колір майже однорідний. У розрізі рівна структура.
3	Супозиторії мають незначне лійкоподібне заглиблення. Подекуди відзначаються білі ниткоподібні структури – нерозподілені частинки ГМПЦ та частинки АФІ. Колір мутно-білий. У розрізі присутні нерівності.

1	2
4	Супозиторії мають незначні нерівності поверхні у нижній частині. Візуально виділяються 2 зони: верхній шар з погано розподіленими частинками бензокаїну та нижня частина з седиментованими частинками натрію альгілату.
5	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Візуально відзначається однорідність дисперсної системи. Нерозподілених частинок АФІ чи натрію альгілату не спостерігається. Колір однорідний. У розрізі рівна структура.
6	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Візуально відзначається однорідність дисперсної системи. Нерозподілених частинок АФІ чи натрію альгілату не спостерігається. Колір однорідний. У розрізі рівна структура.

Згідно даних отриманих з табл. 3.31, можна зробити припущення, що зміна кількості SheffCel 60HD15 не покращує загальних органолептичних характеристик супозиторіїв. Зокрема у зразках №1 та №3 візуально виділяється присутність ГПМЦ, діосміну, гесперидину та бензокаїну.

Ймовірним поясненням данного фактору є неможливість утворення структурованих зв'язків між даним полімером і гідрофільною частиною дисперсної системи.

Окрім цього, зменшення кількості Protanal CR8133 із 1% до 0,5% (зразок №4) призводить до часткової коалесценції гідрофобної фази над гідрофільною. Ми вважаємо, що даний процес відбувається через недостатню, для формування впорядкованої матричної структури, концентрацію натрію альгілату.

Однак для остаточного вибору найбільш прийняттого для подальших досліджень зразку, потрібно провести додаткові фармакотехнологічні та біофармацевтичні дослідження. Окрім цього, наявність полімерної сполуки у гідрофільній частині зразків, доводить необхідність дослідження осмотичної активності супозиторіїв (табл. 3.32 та рис. 3.23–3.27).

Фармакотехнологічні дослідження зразків супозиторіїв залежно від відсотку введення полімерних сполук

Вид дослідження	№ зразку					
	1	2	3	4	5	6
Температура плавлення, °С	37,0±0,1	37,1±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1	37,0±0,1	36,9±0,1
Температура затвердіння, °С	36,9±0,1	36,9±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	4	7	5	5	8	9
Мукоадгезія, г*сек	231±4	264±5	242±2	276±2,55	345±3,3	356±3,4
Твердість, кг	1,342±0,12	1,942±0,11	1,512±0,101	2,112±0,16	2,862±0,19	2,951±0,21
Час розпадання, хв	8±0,5	10±0,5	9±0,5	11±0,5	17±0,5	17±0,5

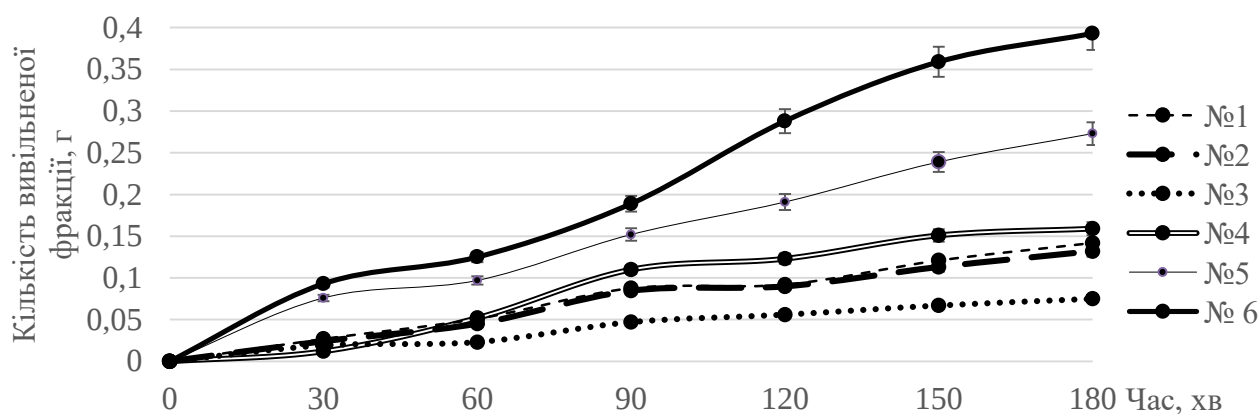


Рис. 3.23 Результати дослідження вивільнення фракції діосміну та гесперидину (9:1) із зразків супозиторіїв залежно від відсотку введення полімерних сполук

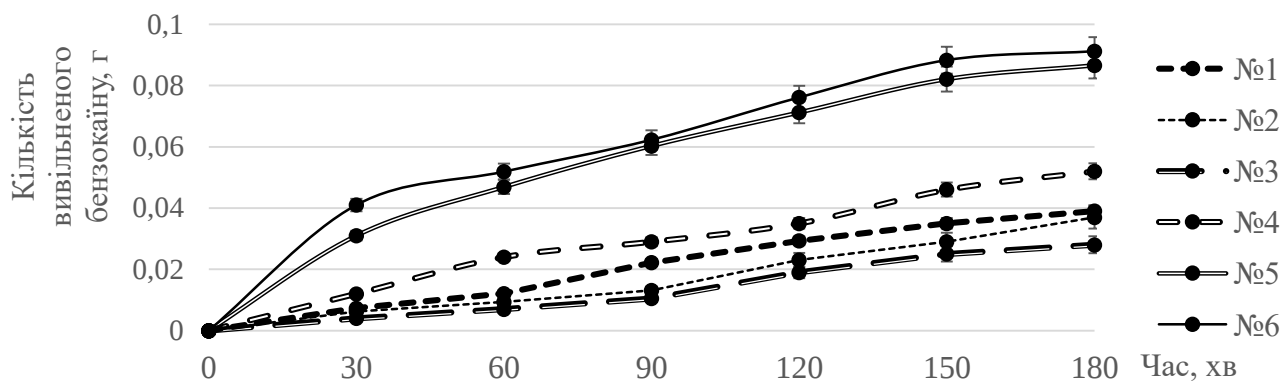


Рис. 3.24 Результати дослідження вивільнення бензокаїну з зразків супозиторіїв залежно від відсотку введення полімерних сполук

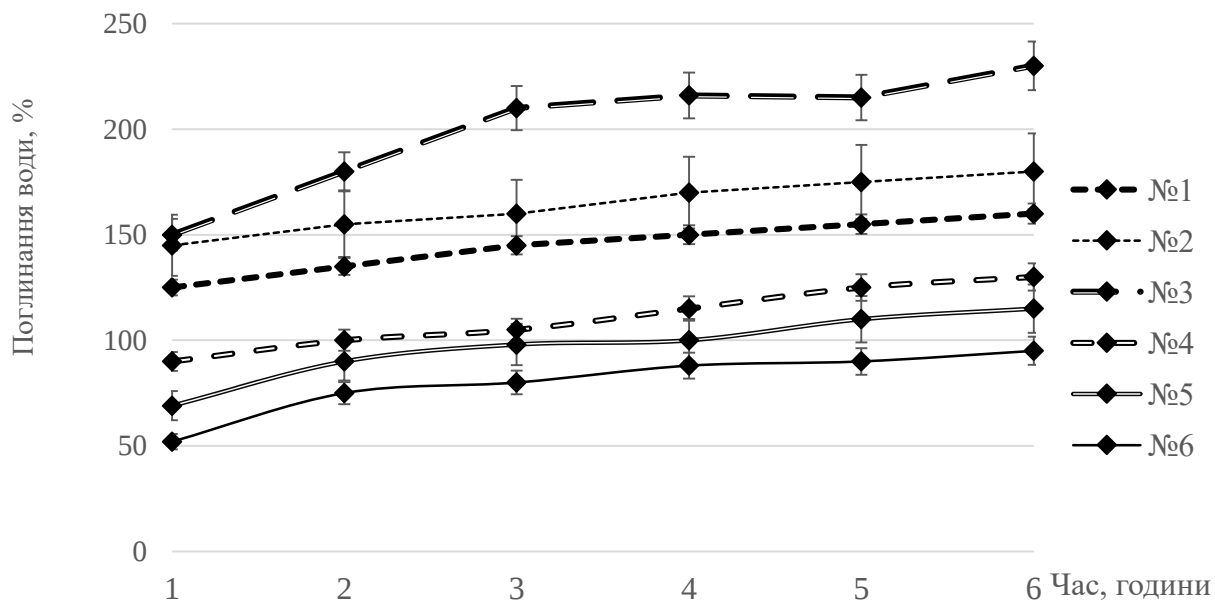


Рис. 3.25 Результати дослідження осмотичних властивостей зразків супозиторіїв залежно від відсотку введення полімерних сполук

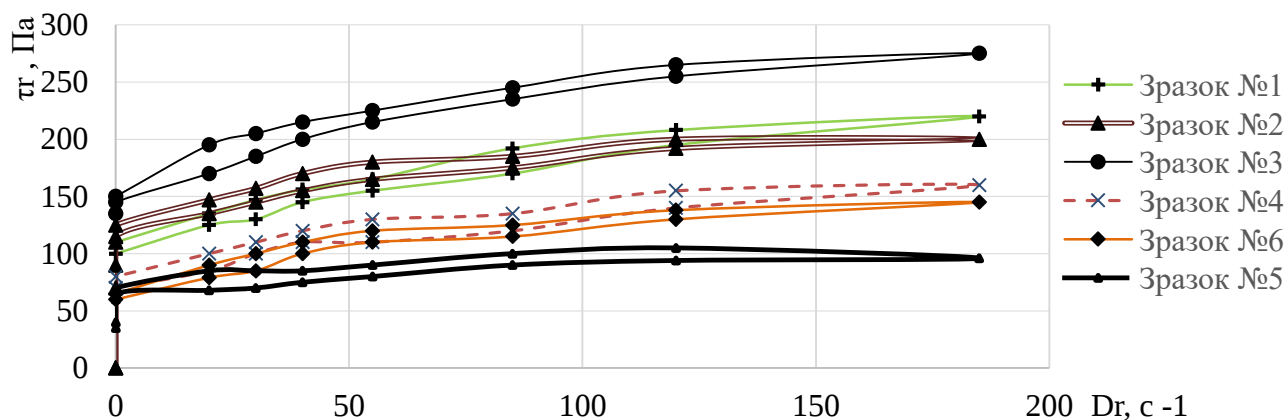


Рис. 3.26 Реограми залежності напруги зсуву (Dr) від швидкості зсуву (τ) дослідних зразків з різним відсотком введення полімерних сполук

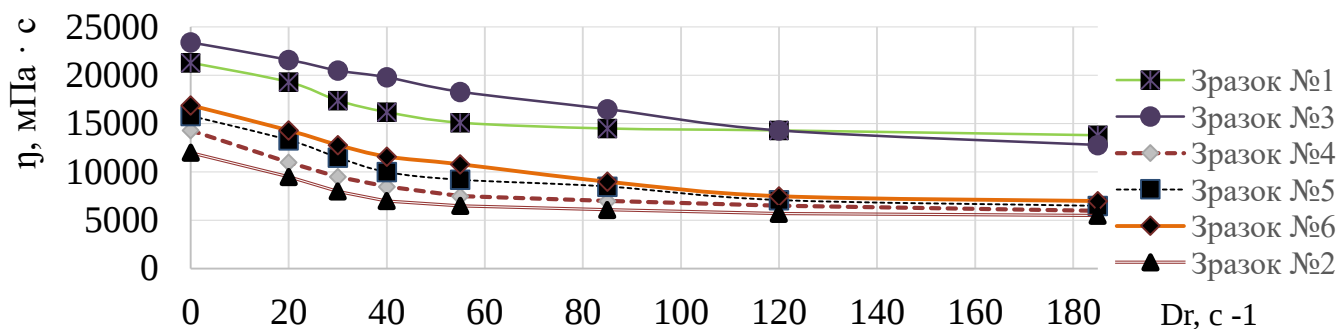


Рис. 3.27 Залежність структурної в'язкості модельних зразків з різним відсотком введення полімерних сполук від швидкості зсуву

Дані, що наведені у табл. 3.32 та рис. 3.23–3.27 опосередковано підтверджують гіпотезу, яка сформувалась на підставі органолептичних досліджень. Так, зразки №1–3 (табл. 3.32) проявляли найгірші показники твердості та мукоадгезії. Окрім цього зразок №4 хоч і мав кращі за ГМПЦ результати, однак стабільність його дисперсної системи все одно характеризувалась як «незадовільна». Найоптимальніші показники вивільнення (рис. 3.23–3.24) продемонстрував зразок №6. За 180 хв дослідження відсоток вивільнення АФІ склав: для бензокаїну – 91,2% (збільшення на 5,2% від рис. 3.23), для флавоноїдної фракції – 78,6% (збільшення на 12,6% від рис. 3.21), що може свідчити про значне покращення аналізованих показників.

Вивчення структурно-механічних властивостей (рис. 3.26–3.27) свідчить, що усім дослідним зразкам притаманний неньютонівський тип течії. Також можна відмітити певну закономірну залежність: при зниженні швидкості зсуву – в'язкість зразків поступово поновлюється. Однак у зразках із SheffCel (№1-3) можна спостерігати певне запізнення відновлення структури, що може свідчити про недостатні в'язко-пластичні характеристики у даних супозиторіях. До того ж згідно результатів реологічних досліджень, зразки з ГМПЦ не володіють прийнятною механічною стабільністю. Найкращі результати за цим показником притаманні зразкам з альгінатом натрія (№5-6).

Окрім цього, результати дослідження показників осмосу (рис. 3.25) свідчать, що активність супозиторіїв із ГМПЦ (зразки №1-3) є занадто високою протягом усіх 6 годин експерименту. Найвищий показник осмосу (230%) демонструє зразок

з вмістом 1,5% SheffCel 60HD15. Подібний прояв може призводити до місцевоподразнюючої дії у місці використання, що при патологіях аноректальної зони має критичне значення [269].

Отже, можна зробити висовок про доцільність використання у подальших дослідження супозиторіїв з Protanal CR8133 у концентрації 1,5%. (зразок №6).

Далі було проведено дослідження по модернізації складу цих зразків. Відомим є факт, що додавання до альгінатних гелів сполук, що містять катіони лужноземельних металів (наприклад, Ca^{2+}), призводить до покращення структурних і біофармацевтичних властивостей дисперсної системи у цілому [270].

Тому, були отримані зразки супозиторіїв, у які додатково введено стеарат кальцію (як носій катіону Ca^{2+}). Введення здійснювалось у гідрофобну частину середовища супозиторіїв. Кількість стеарату вираховувалась з урахування можливості створення матричної структури з альгінатом натрія і складала 0,5 [271, 272].

Склад та органолептичні характеристики розроблених зразків представлені у табл. 3.33–3.34.

Таблиця 3.33

Кількісний вміст зразків супозиторіїв з різним вмістом стеарату кальцію

Компоненти основи	№ зразку	
	1	2
Witepsol W 35, %	53,5	53
Вода очищена, %	20	20
Montanov L, %	8,4	8,4
Span-60, %	1,6	1,6
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5
Protanal CR8133	1,5	1,5
Кальцію стеарат	-	0,5

Органолептичні характеристики дослідних зразків супозиторіїв з різним вмістом стеарату кальцію

Зразок №	Органолептичні характеристики
1	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Візуально відзначається однорідність дисперсної системи. Нерозподілених частинок АФІ чи натрію альгілату не спостерігається. Колір однорідний. У розрізі рівна структура.
2	Супозиторії правильної торпедоподібної форми, без сколів та нерівностей. Візуально відзначається однорідність дисперсної системи. Нерозподілених частинок АФІ чи натрію альгілату не спостерігається. Колір однорідний. У розрізі рівна, однорідна структура.

Згідно результатів органолептичного дослідження (табл. 3.36) було встановлено, що додавання стеарату кальцію не має негативного впливу на органолептичні характеристики дослідних супозиторіїв. Зразок №2 мав навіть більш однорідну структуру та колір. Окрім цього даний зразок візуально був твердішим ніж супозиторії без стеарату кальцію. Для підтвердження цієї гіпотези нами були проведені додаткові фармакотехнологічні дослідження. Результати вивчення представлені у табл. 3.35 та на рис. 3.28–3.32.

Таблиця 3.35

Фармакотехнологічні дослідження зразків супозиторіїв залежно від вмісту стеарату кальцію

Вид дослідження	№ зразку	
	1	2
Температура плавлення, °C	36,9±0,1	36,9±0,1
Температура затвердіння, °C	36,8±0,1	36,8±0,1
Стабільність дисперсної системи, індекс	9	10
Мукоадгезія, г*сек	356±3,4	378±3,51
Твердість, кг	2,951±0,21	3,102±0,278
Час розпадання, хв	17±0,5	18±0,5

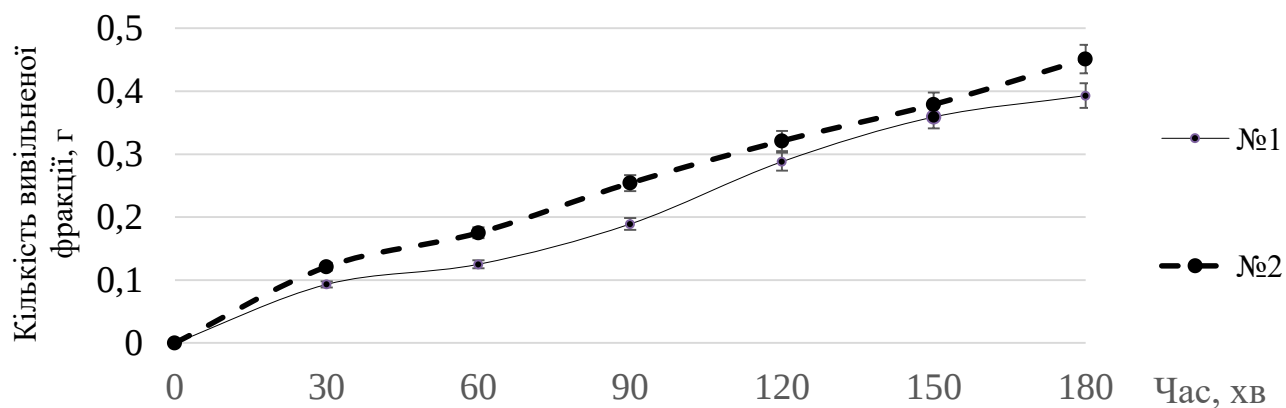


Рис. 3.28 Результати дослідження вивільнення фракції діосміну та гесперидину (9:1) зі зразків супозиторіїв залежно від кількості стеарату кальцію

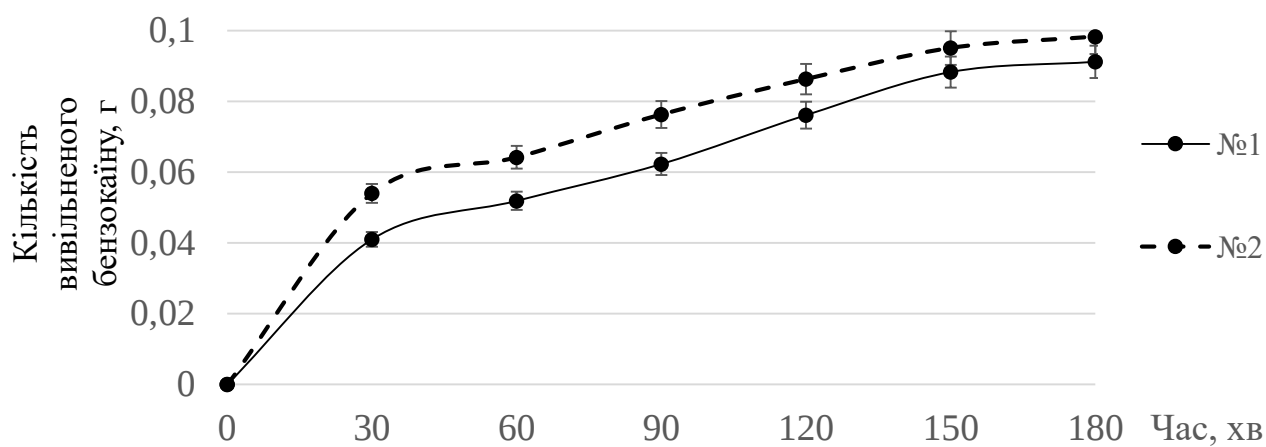


Рис. 3.29 Результати дослідження вивільнення бензокаїну зі зразків супозиторіїв залежно від вмісту стеарату кальцію

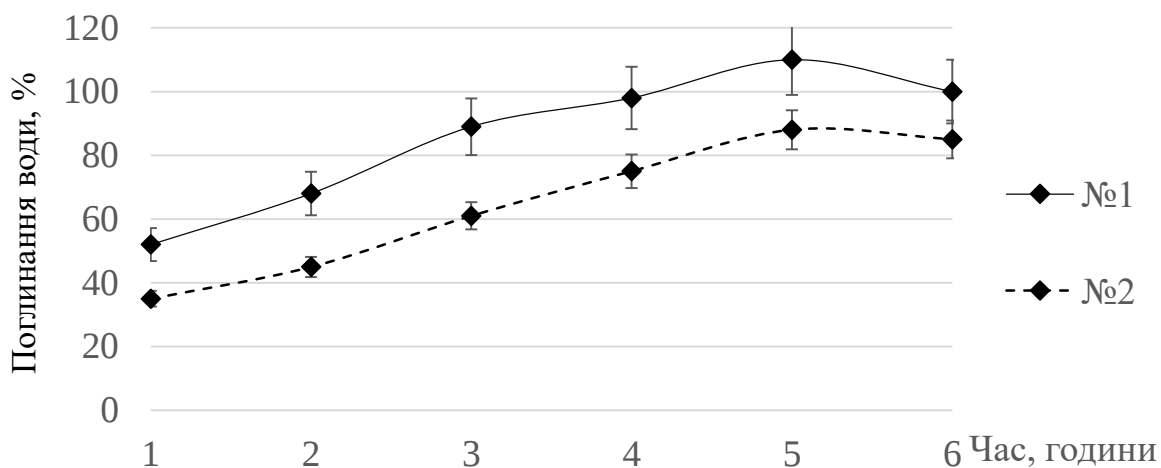


Рис. 3.30 Результати дослідження осмотичних властивостей зразків супозиторіїв залежно від вмісту стеарату кальцію

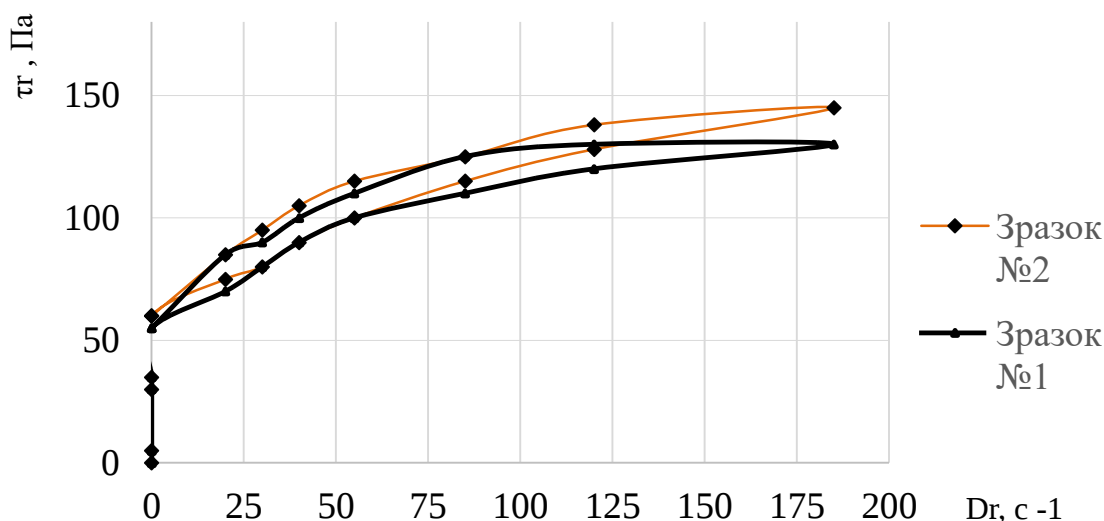


Рис. 3.31 Реограма залежності напруги зсуву (Dr) від швидкості зсуву (τ) дослідних зразків залежно від вмісту стеарату кальцію

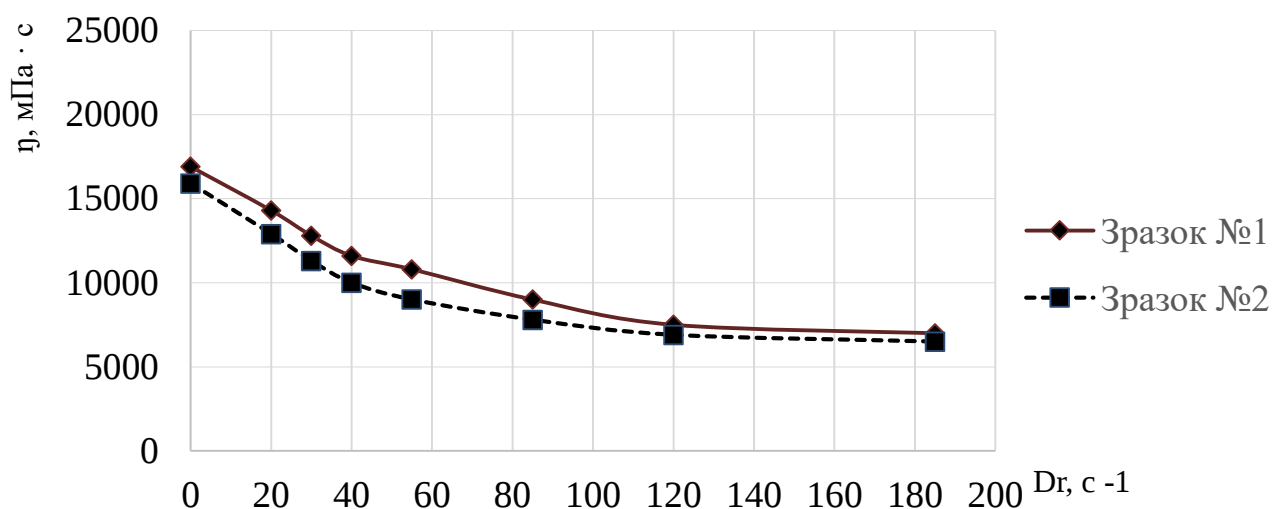


Рис. 3.32 Залежність структурної в'язкості модельних зразків залежно від вмісту стеарату кальцію

Згідно результатів фармакотехнологічних досліджень було встановлено, що зразок з додаванням кальцію стеарату (№2) має найбільший індекс стабільності дисперсної системи (табл. 3.35). Даний показник може свідчити про утворення максимально-впорядкованих матричних зв'язків між структурою альгінатного комплексу і катіоном Ca^{2+} . Також потрібно відмітити, що у зразку №2 фіксується підвищення показників мукоадгезії та твердості на 6% та 5% у порівнянні з аналогічним зразком без кальцію стеарату.

Окрім цього у зразку №2 можна спостерігатись покращення вивільнення АФІ: флавоноїдної фракції на 13%, бензокаїну на 7% (рис. 3.28–3.29). Подібні результати можуть свідчити про позитивний вплив Ca^{2+} на здатність діючих речовин розподілятися по всьому об'єму лікарського засобу.

Згідно рис. 3.30 можна зробити припущення, що утворення структурованої матричної системи запобігає надмірному утриманню води супозиторіями. Так зразок №2 поглинає на 15% менше буферного розчину ніж аналогічна структура без кальцію стеарату.

Дослідження реологічних параметрів (3.31–3.32) демонструє покращення в'язкісних та структурно-механічних властивостей зразку №2. Ми пов'язуємо отримані результати з підвищенням механічної стабільності дифільної системи супозиторіїв під впливом додавання субстанції кальцію стеарату.

Отже, отримані у результаті дослідження дані, свідчать про значне покращення структурно-механічних властивостей супозиторіїв при введенні до їх складу Ca^{2+} . Тому на подальших етапах роботи буде використовуватись склад саме зразків №2 із табл. 3.35.

Важливим критерієм безпеки при створення ректального лікарського засобу – є контроль рівня мікробної контамінації. Однак природне походження натрію альгінату, що входить до складу супозиторіїв, може бути причиною підвищення ступеня патогенних мікроорганізмів [273].

У такому випадку доцільним технологічним прийомом є додавання сполук-консервантів. Тому наступний етап нашої роботи був направлений на визначення ефективності антимікробної дії консервантів у складі супозиторіїв з діосміном, гесперидином та бензокаїном. Тип консерванту було обрано згідно результатів літературного дослідження [274-276].

Відсотковий вміст введення консерванту відповідав рекомендаціям виробника. Методика проведення дослідження наведена у 2 розділі дисертаційної роботи. Склад зразків та результати вивчення наведено у табл. 3.36–3.37.

Кількісний вміст зразків супозиторіїв при виборі антимікробного консерванта

Компоненти основи	№ зразку		
	1	2	3
Witepsol W 35, %	52,65	51	52,3
Вода очищена, %	20	20	20
Montanov L, %	8,4	8,4	8,4
Span-60, %	1,6	1,6	1,6
Діосмін/гесперидин (9:1), %	12,5	12,5	12,5
Бензокаїн, %	2,5	2,5	2,5
Protanal CR8133, %	1,5	1,5	1,5
Кальцію стеарат, %	0,5	0,5	0,5
Ніпагін, %	0,25	–	–
Ніпазол, %	0,1	–	–
Leucidal SF Max, %	–	2	–
Euxyl PE 9010, %	–	–	0,7

Таблиця 3.37

Ефективність антимікробної дії консервантів у зразках супозиторіїв

Тест-культури	№ зразку	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)				Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб	
S. aureus ATCC 6538	1	2/4,18±0,02	3/НВ	НВ	НЗ/НВ	5,48±0,01
	2	2/3,27±0,01	3/НВ	НВ	НЗ/НВ	5,45±±0,02
	3	2/3,33±0,01	3/НВ	НВ	НЗ/НВ	5,46±0,02
P. aeruginosa ATCC 9027	1	2/2,61±0,01	3/НВ	НВ	НЗ/НВ	5,67±0,01
	2	2/2,29±0,02	3/3,39±0,01	НВ	НЗ/НВ	5,65±0,01
	3	2/2,55±0,01	3/3,96±0,02	НВ	НЗ/НВ	5,65±0,01
C. albicans ATCC 885/653	1	2,13±0,02	3,51±0,01	2/НВ	НЗ/НВ	5,51±0,02
	2	1,21±0,01	3,02 ±0,01	2/НВ	НЗ/НВ	5,49±0,01
	3	1,42±0,01	3,82±0,02	2/3,79±0,02	НЗ/НВ	5,47±0,01
A. brasiliensis ATCC 16404	1	1,40±0,01	2,99 ±0,01	2/НВ	НЗ/НВ	5,25±0,02
	2	1,31±0,02	2,32±0,02	2/2,98±0,01	НЗ/НВ	5,21±0,01
	3	1,18±0,01	2,98 ±0,01	2/3,83±0,01	НЗ/НВ	5,18±0,01

Примітки:

- 1) НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів;
- 2) НВ – мікроорганізми не виявляються.

Результати дослідження активності консервантів (табл. 3.37) свідчать, що усі зразки відповідали вимогам ДФУ і потенційно можуть бути використані як антимікробні агенти.

Однак ми прийшли до висновку, що найкращі показники зменшення мікробного навантаження були притаманні зразку № 1 (консервант – комбінація ніпагіну та ніпазолу).

Даний зразок показав як найбільший показник lg зменшення вихідного мікробного навантаження, так і найбільше мікробне навантаження після інокуляції на усіх тест-культурах. Тому саме він буде використовуватись у подальших етапах нашої роботи.

Наступний етап роботи був присвячений визначенню відсоткового діапазону гідрофобної та гідрофільної частини дисперсного середовища для подальшої побудови матриці математичного планування експерименту.

Дослідження проводилися за декількома напрямками:

- 1) аналіз відсотку вивільнення діосміну, гесперидину, бензокаїну із лікарського засобу;
- 2) вивчення розподілу АФІ методом лазерної дифракції.

Для дослідженні вивільнення та розподілу АФІ було підготовлено 10 зразків супозиторіїв (вміст гідрофобної частини дифільного середовища із різницею 5%). Вміст гідрофільної фази зменшувався пропорційно збільшенню відсотка гідрофобної фази.

Як зразки порівняння використовували середовища із монокомпонентним складом: Witepsol W₃₅ – гідрофобна основа (зразок №11) та полімерний гель натрію альгінату – гідрофільна основа (зразок №12). Склад дослідних зразків наведений у табл. 3.38.

Результати дослідження вивільнення АФІ (діосміну, гесперидину та бензокаїну) представлені на рис. 3.33–3.36.

Склад зразків для подальшої побудови матриці математичного планування експерименту

Зразок №	Witepsol W ₃₅	Вода очищена	Protanal CR8133, %	АФІ (діосмін, гесперидин, бензокаїн), %	Montanov L/ сорбітану олеат 5:1, %	Стеарат кальцію, %	Ніпагін/ ніпазол, %
1	75	2,65	1,5	10*	10	0,5	0,35
2	70	7,65					
3	65	12,65					
4	60	17,65					
5	55	22,65					
6	50	27,65					
7	45	32,65					
8	40	37,65					
9	35	42,65					
10	30	47,65					
11	90	—	—	10*	—	—	—
12	—	88,5	1,5		—	—	—

Примітка. * – обґрунтування зменшення кількості фракції діосміну та гесперидину із 500 мг до 300 мг наведено у 5 розділі дисертаційної роботи.

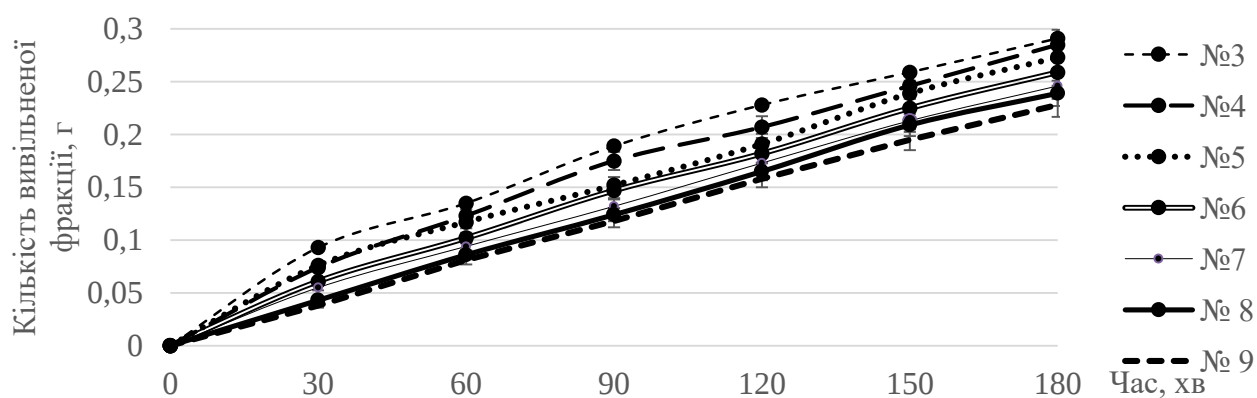


Рис. 3.33 Результати дослідження вивільнення діосміну та гесперидину залежно від часу та вмісту гідрофобної фази (від 35 до 65%)

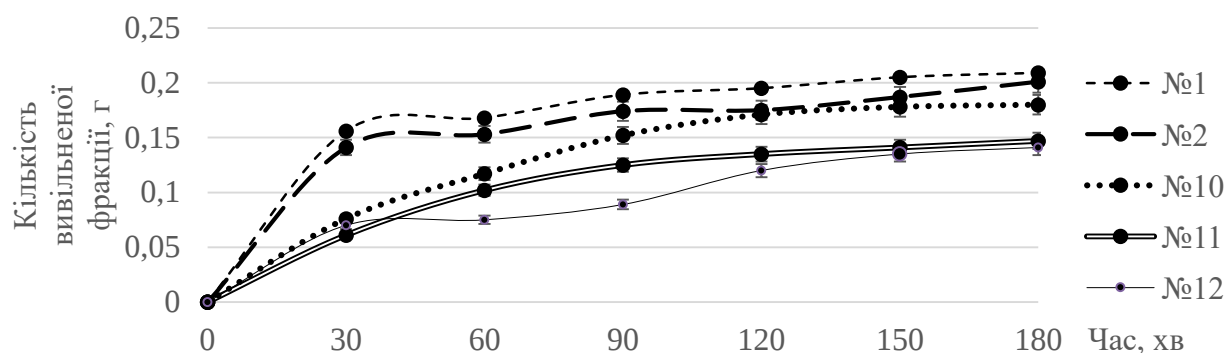


Рис. 3.34 Результати дослідження вивільнення діосміну та гесперидину залежно від часу та вмісту гідрофобної фази (30%; 70–75%; гідрофобна та гідрофільна основа)

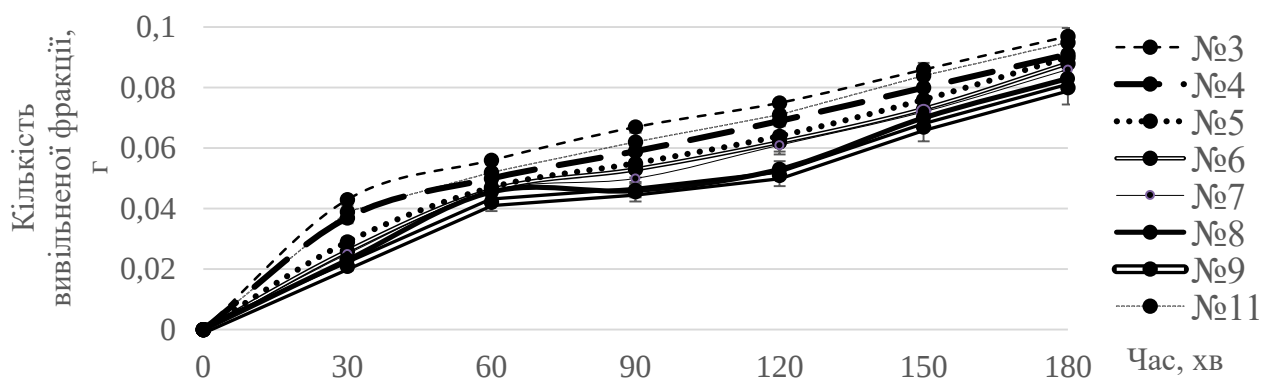


Рис. 3.35 Результати дослідження вивільнення бензокаїну залежно від часу та вмісту гідрофобної фази (від 35 до 65%, гідрофобна основа)

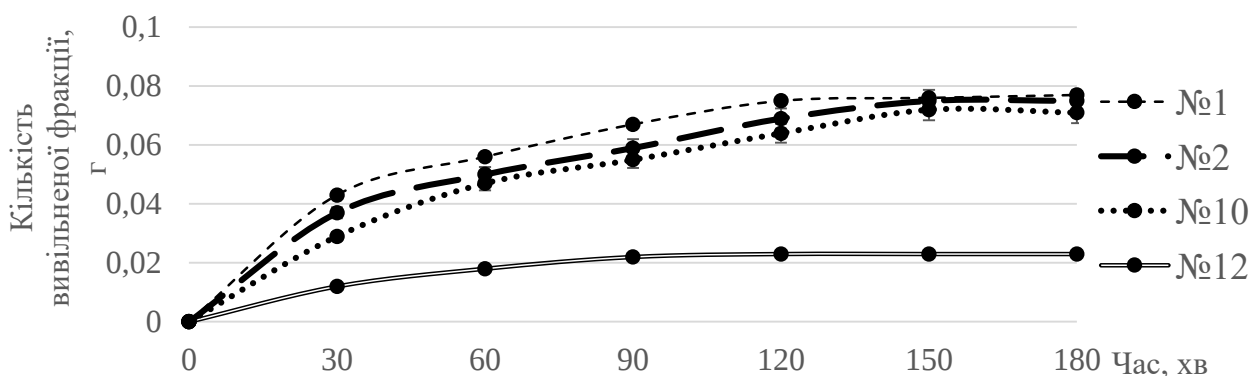


Рис. 3.36 Результати дослідження вивільнення бензокаїну залежно від часу та вмісту гідрофобної фази (30%; 70–75%; гідрофільна основа)

Результати дослідження (рис. 3.33–3.36) дозволяють спрогнозувати залежність кількості вивільненої дисперсної фази (діосміну, гесперидину та бензокаїну) від відсоткового вмісту гідрофобного середовища. Отримані дані

свідчать, що у зразках з вмістом гідрофобної частини від 35 до 65% спостерігається рівномірний приріст вивільнення АФІ у часі, що дозволяє прогнозувати утворення стабільної системи супозиторіїв.

Наступним кроком було дослідження розподілу діючих речовин у дифільній системі супозиторіїв за допомогою метода лазерної дифракції (рис. 3.37–3.39). Даний тип експерименту дозволяє проаналізувати відсутність коагуляції у супозиторній основі та підтвердити процеси включення Ca^{2+} в утворене дисперсне середовище. На рис. 3.40–3.42 наведені середні результати розподілу дисперсної фази у зразках, що досліджуються, оскільки різниця у їх показниках не мала статистичної значущості.

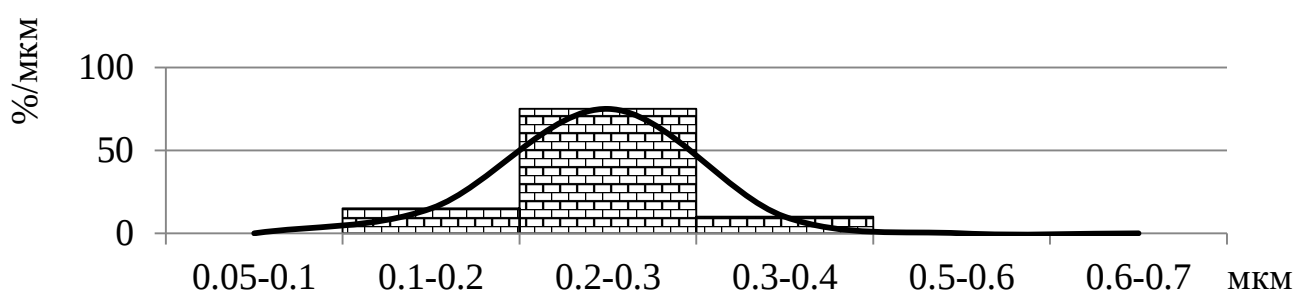


Рис. 3.37 Діаграма розподілу компонентів гідрофільної фази (діосміну і гесперидину) у зразках із відсотком гідрофобної фази від 35 до 65%

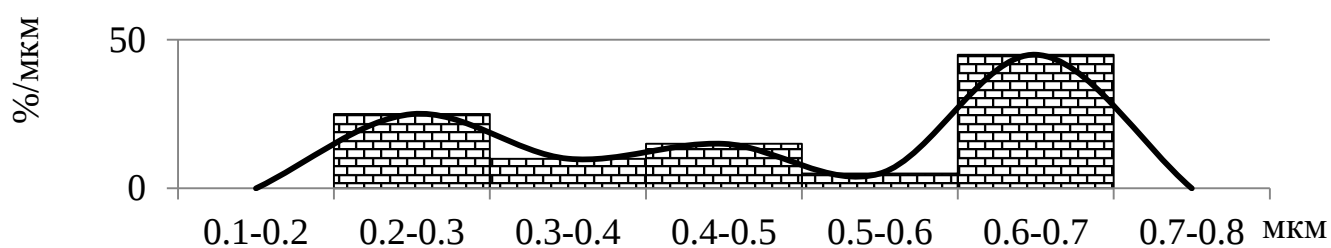


Рис. 3.38 Діаграма розподілу компонентів гідрофільної фази (діосміну і гесперидину) у зразку із відсотком гідрофобної фази 30%

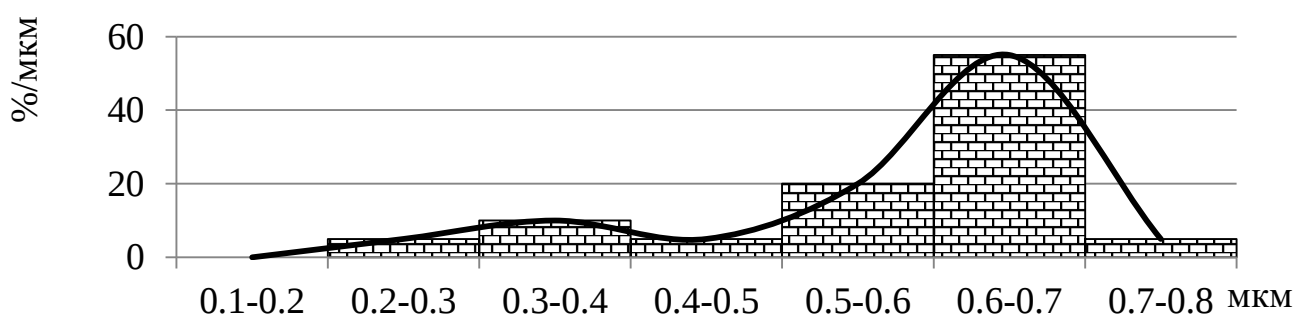


Рис. 3.39 Діаграма розподілу компонентів гідрофільної фази (діосміну і гесперидину) у зразку із відсотком гідрофобної фази 70–75%

Як видно з рис. 3.37 найкращий розподіл діосміну та гесперидину притаманний зразкам із відсотковим вмістом гідрофобної частини дисперсного середовища від 35 до 65%. Диференціальна крива розподілення у даних зразках має один чітко виражений пік, що ілюструє превалюванням частинок у 0,2–0,3 мкм. Отримані результати можуть свідчити про те, що компоненти гідрофільної частини дисперсного середовища підпорядковуються закону нормального розподілу частинок за розміром, не спостерігається явищ коагуляції між ними.

Зміна відсоткового вмісту дифільного середовища рис. 3.38–3.39 призводить до появи частинок з різним розміром, про що свідчить наявність декількох піків. Результати дослідження можуть прогнозувати отримання нестабільної системи, через наявність процесів часткової коагуляції.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють стверджувати про відсутність процесів седиментації у зразках з вмістом гідрофобної фази 35–65%. Менший розмір часток АФІ забезпечить більшу контактну площу поверхні (під час всмоктування АФІ у прямій кишці), що, як правило, призводить до підвищення біодоступності. Формування сітчастої структури альгінатного комплексу зі стеаратом кальцію забезпечить покращення показників розподілу АФІ у лікарській формі, що запобігатиме можливим процесам седиментації та коалесценції.

Отримані під час вивчення дані були використанні на наступному етапі роботи, що обґрунтовував кількісний склад допоміжних речовин дифільної системи ректальних супозиторіїв з використанням методу математичного планування.

3.4 Обґрунтування кількісного складу допоміжних речовин дифільної системи ректальних супозиторіїв з використанням методу математичного планування

Важливим заключним етапом обґрунтування раціонального кількісного складу РЛФ є визначення оптимальних параметрів, що характерні для компонентів його дисперсного середовища. Для вирішення даної багатофакторної задачі, ми

звернули свою увагу на математичні методи планування експериментальних досліджень [277].

Був використаний трьохфакторний експеримент з аналізуванням трьох технологічних відгуків структурно-механічної направленості.

Дослідження проводили з урахуванням сталої кількості окремих компонентів ректальних супозиторіїв: діосміну та гесперидину – 7,5% (обґрунтування дози наведено у 5 розділі даного дисертаційного дослідження), бензокаїну – 2,5%, кальцію стеарату – 0,5%, ніпагіну та ніпазолу – 0,35%. Натрію альгінат у кількості 1,5% прораховувався у загальну суму гідрофільної частини ректальних супозиторіїв.

Як рівні факторів були використані результати, що отримані на попередніх етапах дослідження ректальних супозиторіїв (табл. 3.39).

Таблиця 3.39

**Фактори допоміжних речовин при дослідженні складу супозиторіїв
ректальних**

Фактори	Y=f(d)	
	min	max
x ₁ - Witepsol	38	63
x ₂ – гідрофільна частина	20	40
x ₃ – емульгатор	5	10

При проведенні математичного планування досліджували вплив Witepsol (відсоток введення 38–63), гідрофільної частини (відсоток введення 20–40) та емульгатору (відсоток введення – 5–10) на фармакотехнологічні параметри, що вивчались з метою оптимізації кількісного складу супозиторіїв ректальних: твердість, адгезія, час розпадання (табл. 3.40). Для трьох відгуків відмічені середньоарифметичні значення з 5 серій-повторів.

Матриця експерименту з вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості супозиторіїв ректальних

№ п/п	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3
1	58,0	20,0	10,0	3,5	47,0	375,0
2	43,0	40,0	5,0	2,6	22,0	450,0
3	38,0	40,0	10,0	2,6	27,0	410,0
4	63,0	20,0	5,0	3,4	41,0	381,0
5	53,0	30,0	5,0	3,3	36,0	392,0
6	48,0	30,0	10,0	3,4	38,0	388,0
7	60,5	20,0	7,5	3,4	42,0	380,0
8	40,5	40,0	7,5	2,6	23,0	435,0
9	50,5	30,0	7,5	3,3	33,0	398,0

Примітки:

- 1) y_1 – твердість, кг;
- 2) y_2 – час розпадання, хв;
- 3) y_3 – адгезія, г*сек.

Враховуючи відповідну залежність показників зразків супозиторіїв від кількості допоміжних речовин були знайдені емпіричні функціональні залежності $y_i=f(d)$, які наведені у табл. 3.41.

Таблиця 3.41

Рівняння регресії

Y	$Y=f(d)$
y_1	$y_1(x_1, x_2, x_3) := 1,784 + -0,125 \cdot x_1 + 0,214 \cdot x_2 + -2,627 \times 10^{-3} \cdot x_2 \cdot x_3 + 3,118 \times 10^{-3} \cdot x_1 \cdot x_3$
y_2	$y_2(x_1, x_2) := 64,275 + -5,133 \cdot x_2 + -0,016 \cdot x_1^2 + 0,4 \cdot x_2^2$
y_3	$y_3(x_1, x_2, x_3) := 348,134 + 8,811 \cdot x_1 + -27,605 \cdot x_2 + 0,476 \cdot x_2 \cdot x_3 + -0,126 \cdot x_1 \cdot x_3$

Примітка. Залежність від y_2 від фактору x_3 не встановлена.

Крім того, була проведена статистична перевірка рівнянь регресії на адекватність моделі та значущість коефіцієнта детермінації R^2 , значущість критерію Фішера та p -значення коефіцієнтів. Отримані дані наведені у табл. 3.42.

Таблиця 3.42

Статистична перевірка адекватності моделі та значущості коефіцієнтів

	<i>Значення</i>	<i>Отримані результати</i>			
Регресійна статистика	Множинний R	0,98691072			
	R-квадрат	0,97399277			
	Нормований R-квадрат	0,947985539			
	Стандартна похибка	5,933025043			
	Спостережень	9			
Дисперсійний аналіз	Значення критерію Фішера	0,001993947			
	Критерії значущості	<i>Коефіцієнт детермінації</i>	<i>p-значення</i>	<i>Менше 95%</i>	<i>Більше 95%</i>
	Y – перетин	348,1333333	0,001836556	216,4030739	479,8635928
	x ₁	8,811245283	0,003957096	4,712697413	12,90979331
	x ₂	-27,6054843	0,009639337	-44,07744009	-11,1335284
	x ₁ x ₃	-0,12626415	0,039342126	-0,242523879	-0,01000442
	x ₂ x ₃	0,476377358	0,018287254	0,132923361	0,819831356

Математична обробка результатів експериментального дослідження проводилась з використанням програми Mathcad-2016, і дозволила виявити взаємодію факторів у графічній залежності відгуків (рис 3.40–3.42)

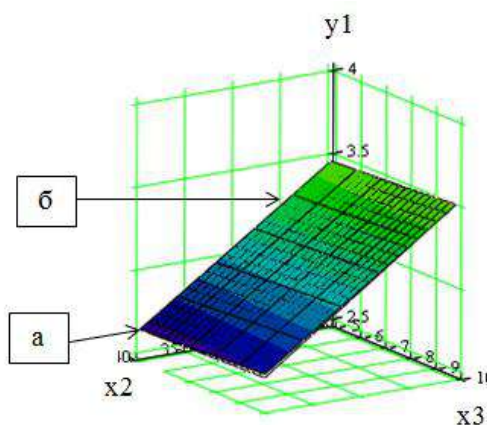


Рис. 3.40 Графічні залежності показника твердості від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

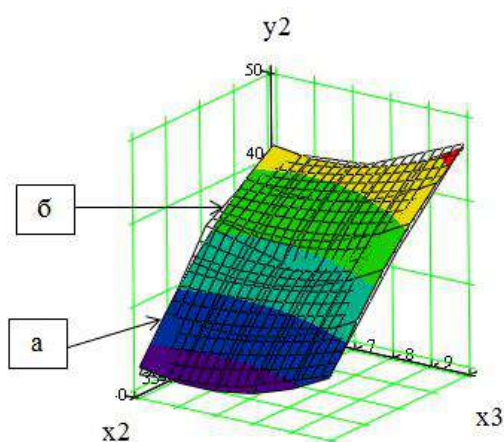


Рис. 3.41 Графічні залежності показника часу розпадання від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

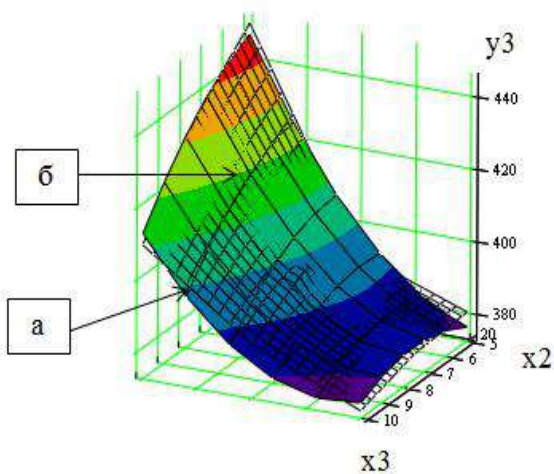


Рис. 3.42 Графічні залежності показника адгезії від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки.

Поведінку досліджуваної системи рівнянь із точки зору багатокритеріальної оптимізації можна охарактеризувати двовірним вектором $X=\{x_1, x_2\}$ і оцінити вектор-функцією $Y(X)=\{y_1(X), y_2(X), y_3(X)\}$, компоненти якої є заданими існуючими функціями змінної X .

При цьому допустимі значення відгуків повинні задовольняти наступним умовам: твердість (y_1) та мукоадгезія (y_3) повинні наближуватись до максимуму, а час розпадання (y_2) – до мінімуму (табл. 3.43)

Таблиця 3.43

**Значення відгуків для оптимального складу супозиторіїв ректальних
дифільного типу із діосміном та гесперидином**

У	y_1	y_2	y_3
Значення	3,1	25	435

За результатами проведених дослідження встановлено, що оптимальний вміст суміші емульгаторів – 8%, Witepsol – 49,79%, гідрофільної частини дифільного середовища – 29,86% (кількість вказана вже без натрію альгінату). Дане кількісне співвідношення діючих речовин може забезпечити технологічні показники, що є максимально наближеними до оптимальних умов.

Таким чином, на підставі результатів математичного дослідження, ми дійшли до висновку про можливість зменшення кількості емульгаторів з 10% до 8% без суттєвого негативного впливу на властивості лікарського засобу. Окрім цього кількість гідрофобної частини є майже тотожною попереднім технологічним дослідженням.

Отже, на підставі сучасних фізико-хімічних, фармакотехнологічних та математичних методів аналізу обґрунтовано оптимальний склад супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином під умовною назвою «Андігес» (табл. 3.44).

Склад супозиторіїв «Андігес»

Склад	Кількість	
	мг/супозиторій	%
Діосмін	270	6,75
Гесперидин	30	0,75
Бензокаїн	100	2,5
Witepsol	1991,6	49,79
Вода очищена	1194,4	29,86
Montanov L	268	6,7
Сорбітану олеат	52	1,3
Натрію альгінат	60	1,5
Кальцію стеарат	20	0,5
Ніпагін	10	0,25
Ніпазол	4	0,1
Маса супозиторію (мг)	4000	100

Висновки до розділу 3

1. Досліджено фармацевтичний ринок України щодо препаратів, що можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони. Встановлено, що лікарські препарати закордонного виробництва мають вищу вартість у порівнянні з вітчизняними аналогами-дженериками. Доведено доцільність розробки нових вітчизняних лікарських засобів комбінованої дії, які б сприяли задоволенню широкого попиту на препарати аналізованої групи і були більш доступними для населення України.

2. Доведено доцільність сумісного використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у ректальному лікарському засобі, фармакологічна дія якого буде направлена на відновлення функції аноректальної зони.

3. Досліджено вплив розчинників з різним значенням діелектричної проникності на розчинність субстанції місцевих анестетиків. Для подальших досліджень обрано місцевий анестетик – бензокаїн. За допомогою фізико-хімічних, фармакотехнологічних методів дослідження та експерименту *in silico* обраний спосіб введення діосміну та гесперидину до складу ректальних супозиторіїв. Вперше запропоновано сумісне використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у одній лікарській формі – супозиторіях.

4. За допомогою фізико-хімічних, фармакотехнологічних, математичних та біофармацевтичних методів дослідження доведена можливість введення діосміну та гесперидину до складу ректальних супозиторіїв. Вперше запропоновано сумісне використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у одній лікарській формі – супозиторіях.

5. Проведено оптимізацію кількісного складу супозиторіїв за допомогою методу математичного планування, здійснено обробку результатів експериментальних досліджень. У ході розрахунків знайдено емпіричні функціональні залежності – рівняння множинної регресії 2 типу. За результатами дослідження встановлено, що оптимальний вміст суміші емульгаторів – 8%, твердий жир – 49,79%, гідрофільної частини дифільного середовища – 29,86%. Відгуки, що забезпечать системі необхідні структурно-механічні та фармакотехнологічні властивості варіюються в межах: $y_1(3,1)$; $y_2(25)$; $y_3(435)$.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Побудова алгоритму наукового дослідження по фармацевтичній розробці нового лікарського засобу із діосміном та гесперидином. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.), Х.: Вид-во НФаУ, 2021.- с. 90–91

2. Borko Ye., Kovalevska I., Grudko V., Kononenko N., Velya M. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2022. 1(35). P. 14–21. (Scopus) DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253518 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
3. Borko Ye.A., Kovalevska I.V. Ruban O.A., Kutova O.V. Development and optimization of quantitative composition of rectal suppositories with diosmin and hesperidin by the method of mathematical planning of the experiment. *Фармацевтичний журнал*. 2022. 77(1). С. 74–85. DOI: 10.32352/0367-3057.1.22.07. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
4. Borko Ye., Kovalevska I. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. 5(21). P. 42–46. DOI:10.15587/2519-4852.2019.182412. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
5. Kovalevska I.V., Borko Ye.A., Poluian S.M. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. Vol. 1. P. 17–22. DOI:10.5281/zenodo.2639481. (Особистий внесок: виконання експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до публікації).

РОЗДІЛ 4.

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ.

4.1 Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин

Одним з важливих етапів контролю якості лікарських препаратів, що розробляються, є використання відтворюваних методик визначення діючих речовин у складі ЛЗ. Розробка методик якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі супозиторіїв «Андігес» здійснювалась під керівництвом к.фарм.н. Грудько В.О. на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ. Для діосміну, гесперидину та бензокаїну випробування проводилось методом абсорбційної спектрофотометрії у ультрафіолетовій та видимій ділянках.

Ідентифікація та кількісне визначення бензокаїну

Доцільність використання методу абсорбційної спектрофотометрії при дослідженні якісних та кількісних характеристик бензокаїну підтверджується ароматичною природою молекули. Наявність у даній сполуці одночасно ароматичного бензольного кільця, первинної ароматичної аміногрупи та естерифікованої карбоксильної групи призводить до обов'язкової появи максимумів поглинання в ультрафіолетовій ділянці спектру [278].

Вивчення спектру стандартного зразку бензокаїну здійснювалось згідно методики, що представлена у 2 розділі дисертаційної роботи.

Отримані результати вивчення спектральних характеристик наведені на рис. 4.1.

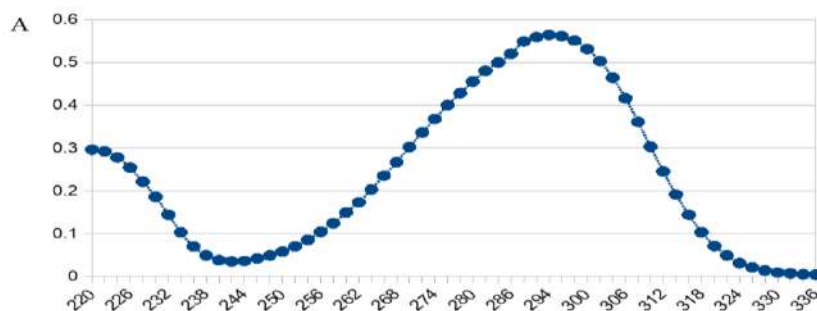


Рис. 4.1 Абсорбційний спектр розчину стандартного зразку бензокаїну у 96% етиловому спирті

При інтерпретації отриманого спектру (рис. 4.1) можна зробити висновок, що для зразку бензокаїну притаманна єдина смуга поглинання з наявним максимумом у ділянці 294 нм. Гіпотетично отримана смуга може бути використана як для якісної, так і для кількісної ідентифікації субстанції бензокаїну методом прямої однохвильової однокомпонентної спектрофотометрії.

Разом з тим наявність у одному лікарському засобі одночасно декількох АФІ може сприяти накладанню спектральних смуг поглинання. Попередній технологічний аналіз субстанцій діосміну та гесперидину виключає їх сумісне з бензокаїном розчинення у 96% спирті, однак для підтвердження даного припущення і для проведення якісної ідентифікації нами була здійснена екстракція бензокаїну

Отримані результати вивчення спектральних характеристик наведені на рис. 4.2.

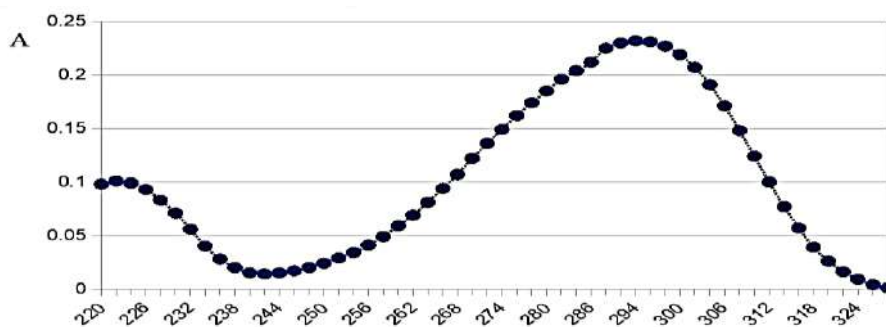


Рис. 4.2 Абсорбційний спектр розчину, отриманий при екстракції супозиторіїв «Андігес» 96% етиловим спиртом

Аналіз абсорбційного спектру (рис. 4.2) дозволяє припустити, що розчин етанольного екстракту з супозиторіїв «Андігес» та спектр стандартного зразку бензокаїну (рис. 4.1) мають одну смугу вбирання у діапазоні 220–350 нм з наявним максимумом на ділянці 294 нм. Геометрія спектральної лінії, плато та піки перетворенням не піддаються. Отримані дані свідчать про повну відповідність спектру бензокаїну з дослідженого зразку та спектру стандартної субстанції бензокаїну. Окрім того можна прийти до висновку, що флавоноїди діосмін та гесперидин не поглинають електромагнітне випромінювання у даній ділянці спектру, тим самим не заважаючи аналітичному дослідженню бензокаїну.

Окрім вищенаведених експериментальних даних розробка методики визначення кількісного вмісту бензокаїну спектрофотометричним методом включає у себе аналіз прямопропорційної залежності між оптичною густиною розчину і його концентрацією. Випробування вказує на межі підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера показника світлопоглинання розчину бензокаїну у 96% етиловому спирті. Пробопідготовка зразків для спектрофотометричного дослідження була аналогічною методиці, що застосовувалась для приготування стандартного зразку бензокаїну. Отримані у результаті дослідження дані наведені на рис. 4.3 та табл. 4.1.

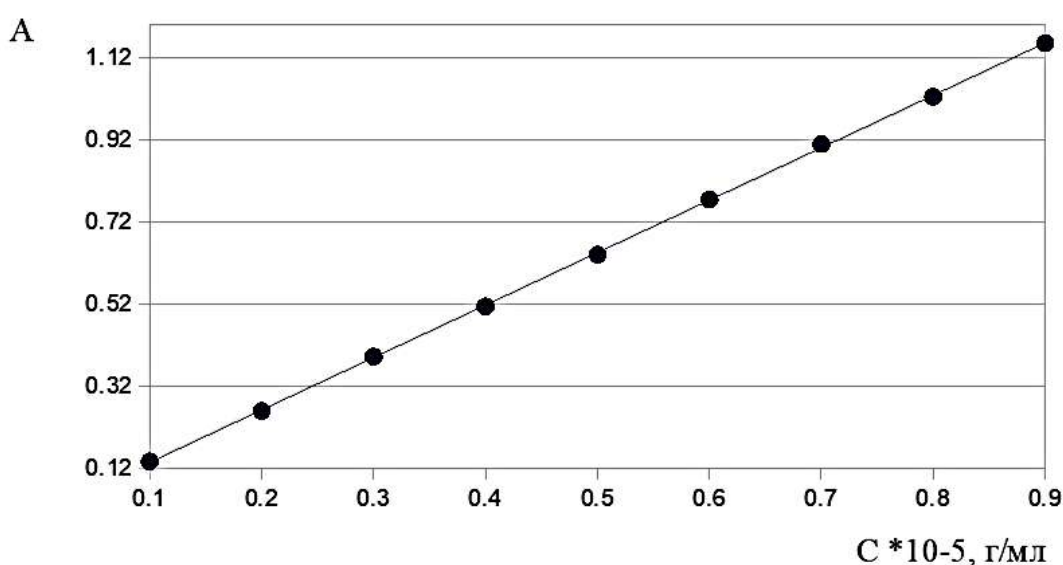


Рис. 4.3 Графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів бензокаїну у 96% етиловому спирті

**Результати перевірки підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера
розчинів бензокаїну у 96% етиловому спирті**

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C%	0,0001	0,0002	0,0003	0,0004	0,0005	0,0006	0,0007	0,0008	0,0009
A	0,138	0,261	0,393	0,515	0,641	0,775	0,910	1,025	1.155
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	1301	1305	1310	1288	1282	1291	1300	1281	1282

Примітки:

- 1) A – оптична щільність;
- 2) C% – концентрація розчину;
- 3) $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання

Таким чином, аналіз даних наведених на рис. 4.3 та у табл. 4.1 свідчить, що світопоглинання розчинів бензокаїну у 96% етиловому спирті має виражений лінійний характер і загалом підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера у необхідному діапазоні дослідних концентрацій (від 0,1 до $0,9 \cdot 10^{-5}$ г/мл).

Згідно розробленої методики було здійснене кількісне визначення вмісту бензокаїну у складі серії зразків ректальних супозиторіїв «Андігес». Результати отриманого дослідження представлені та статистично оброблені у табл. 4.2 та 4.3. Вміст бензокаїну становить $0,09917 \pm 0,00074$ г/суп. Відносна невизначеність середнього визначення склала 1,823% .

Таблиця 4.2

**Результати кількісного визначення бензокаїну у зразках ректальних
супозиторіїв «Андігес»**

№	Маса наважки, г	Оптична густина, A	Вміст бензокаїну г/суп
1	2	3	4
1	1,0056	0,624	0,097
2	0,9986	0,634	0,099
3	0,9887	0,646	0,102
4	1,0038	0,643	0,100

1	2	3	4
5	1,0009	0,629	0,098
6	0,9994	0,634	0,099

Примітки:

- 1) $A_{cm} - 0,641$;
- 2) $m_{ст} - 0,0500$;
- 3) $m_{сер} - 4,000$.

Таблиця 4.3

Метрологічні характеристики результату аналізу

Кількість бензокаїн у, г/суп	$X_{ср.}, \text{г}$	S^2	S	$P_1, \%$	$t(p, f)$	$\Delta X_{ср.}$	$\varepsilon_{ср.}, \%$
0,097	0,09917	$2,97 \times 10^{-6}$	0,00172	95	2,0150	0,000738	0,744
0,099							
0,102							
0,100							
0,098							
0,099							

Примітки:

- 1) S^2 – дисперсія;
- 2) S – стандартне відхилення (окремого визначення);
- 3) P – надійність;
- 4) $t(P, f)$ – критерій Ст'юдента;
- 5) $\Delta X_{сер.}$ – довірчий інтервал середнього визначення;
- 6) $\varepsilon, \%$ – відносна невизначеність середнього визначення, %

Ідентифікація та кількісне визначення діосміну та гесперидину

Відомо, що ідентифікація та кількісне визначення діосміну та гесперидину у складі лікарського засобу здійснюється за єдиною сумою флавоноїдної фракції. Подібна дослідна уніфікація пояснюється схожою будовою молекул даних субстанцій та однаковою аналітичною смугою вбирання в ультрафіолетовій ділянці спектру [279, 280]. Тому, у наступних дослідженнях як аналітична сума діосміну та гесперидину буде згадуватись виключно перерахунок суми флавоноїдів на діосмін.

Вивчення спектру стандартного зразку діосміну було здійснене згідно напрацьованої методики, що наведена у розділі 2.

Отримані результати вивчення спектральних характеристик стандарту та зразку супозиторіїв наведені на рис. 4.4 та 4.5.

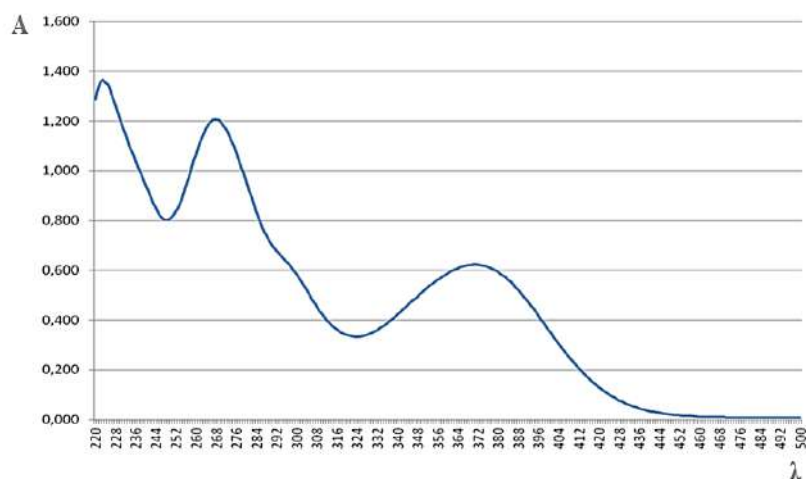


Рис. 4.4 Абсорбційний спектр розчину стандартного зразку діосміну у 0,1М натрію гідроксиді

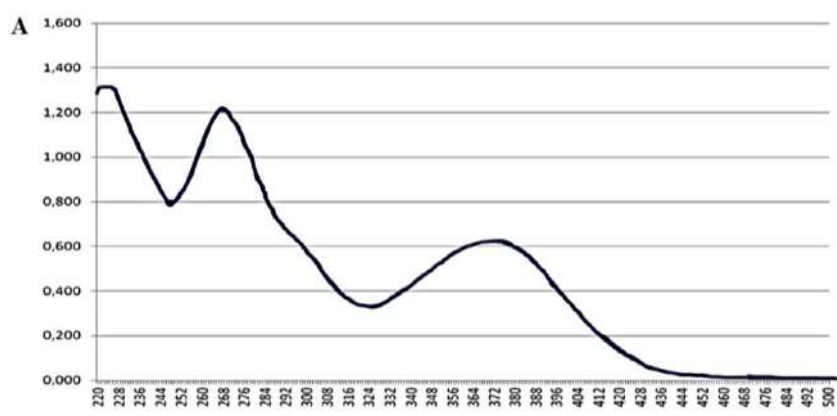


Рис. 4.5 Абсорбційний спектр розчину, отриманий при екстракції супозиторіїв «Андігес» 0,1 М натрієм гідроксидом

Аналіз отриманого спектру (рис. 4.4) свідчить про наявність декількох характерних піків: у дальньому ультрафіолеті при максимумі 223 нм; смуга поглинання, що притаманна ароматичним сполукам з максимумом у 268 нм; широкий флавоноїдний максимум при піку у 370 нм. Досліджена аналітична смуга

вбирання відповідає усім необхідним критеріям визначеності і за піком у 370 нм буде використана для ідентифікації та кількісного визначення діосміну у складі ректальних супозиторіїв спектрофотометричним методом.

Аналіз абсорбційного спектру (рис. 4.5) дозволяє припустити, що розчин отриманий при екстракції супозиторіїв «Андігес» 0,1М натрієм гідроксидом та спектр стандартного зразку діосміну (рис. 4.5) мають однакову геометрію спектрального поглинання з наявним характерним піковим максимумом на ділянці 370 нм. Отримані дані свідчать про відповідність спектру діосміну з дослідженого зразку та спектру стандарту цієї субстанції.

Потрібно зазначити, що однією з головних умов застосування спектрофотометричного методу для кількісного визначення діосміну є підпорядкування показників світопоглинання його розчинів закону Бугера-Ламберта-Бера. Пробопідготовка зразків для спектрофотометричного дослідження була аналогічною методиці, що застосовувалась для приготування стандартного зразку діосміну. Отримані у результаті дослідження дані наведені на рис. 4.6 та табл. 4.4.

Аналіз даних наведених на рис. 4.6 та у табл. 4.4 свідчить, що світопоглинання розчинів діосміну у 0,1М розчині натрію гідроксиду має виражений лінійний характер і загалом підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера у необхідному діапазоні дослідних концентрацій (від 0,2 до $2,0 \cdot 10^{-5}$ г/мл).

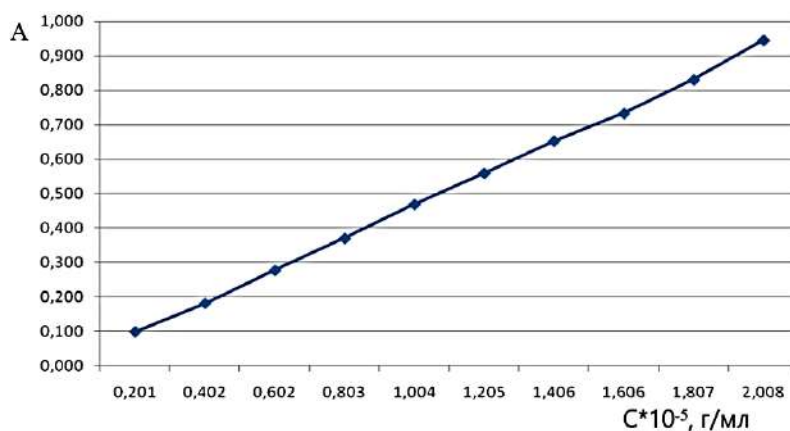


Рис. 4.6 Графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів діосміну у 0,1М розчині натрію гідроксиду

**Результати перевірки підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера
розчинів діосміну у 0,1М розчині натрію гідроксиду**

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C %	0,2008	0,4016	0,6024	0,8032	1,004	1,2048	1,4056	1,6064	1,8072	2,008
A	0,098	0,181	0,277	0,370	0,469	0,559	0,653	0,733	0,831	0,946
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	488	449	459	460	466	464	465	456	460	471

Примітки:

- 1) A – оптична щільність;
- 2) C% – концентрація розчину;
- 3) $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання

Далі був визначений кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін у складі серії зразків ректальних супозиторіїв «Андігес» (табл. 4.5 та 4.6). Встановлено, що у зразках супозиторіїв вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін становить $0,2985 \pm 0,0021$ г/суп. Відносна невизначеність середнього визначення склала 1,162%.

Таблиця 4.5

**Результати кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на
діосмін у складі зразків ректальних супозиторіїв «Андігес»**

№	Маса наважки, г	Оптична густина, A	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін, г/суп
1	1,0011	0,501	0,297
2	0,9996	0,497	0,301
3	1,0009	0,500	0,299
4	1,0018	0,502	0,297
5	1,0003	0,500	0,298
6	0,9998	0,498	0,299

Примітки:

- 1) $A_{\text{см}} - 0,496$;
- 2) $m_{\text{ст}} - 0,05$;
- 3) $m_{\text{сер}} - 4,000$.

Метрологічні характеристики результату аналізу

Кількість діосміну, г/суп	$X_{\text{ср.}}, \text{г}$	S^2	S	$P_1, \%$	$t(p, f)$	$\Delta X_{\text{ср.}}$	$\varepsilon_{\text{ср.}}, \%$
0,297	0,2985	$3,75 \times 10^{-6}$	0,00151	95	2,1823	0,000791	0,799
0,301							
0,299							
0,297							
0,298							
0,299							

Примітки:

- 1) S^2 – дисперсія;
- 2) S – стандартне відхилення (окремого визначення);
- 3) P – надійність;
- 4) $t(P, f)$ – критерій Ст'юдента;
- 5) $\Delta X_{\text{ср.}}$ – довірчий інтервал середнього визначення;
- 6) $\varepsilon, \%$ – відносна невизначеність середнього визначення, %

4.2 Дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв «Андігес»

Дослідження по визначенню мікробіологічної чистоти проводилось на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України під керівництвом кандидата біологічних наук Осолодченко Т. П. Зразки супозиторіїв повинні були відповідати вимогам ДФУ до нестерильних лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Для вивчення був застосований метод ТУМС (визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів), ТАМС (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів), а також ТАМС (наявність *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*). Мікробіологічна чистота визначалась: одразу (зразок №1), через 14 днів зберігання (зразок №2), 6 місяців зберігання (зразок №3), 12 місяців зберігання (зразок №4), 18 місяців зберігання (зразок №5), 24 місяці зберігання (зразок №6) (табл. 4.7).

Вивчення можливої мікробної контамінації супозиторіїв «Андігес»

Зразок	Кількість ЛП у пробірці, г	Умови культивування		
		Соево-казеїнове середовище (ТАМС), КУО/г	Рідке середовище Сабуро (ТУМС), КУО/г	Тіогліколеве середовище (ТАМС), Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
1	2	3	4	5
1	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено
2	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено
3	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено
4	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено
5	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено
6	1,0	<10	<10	не визначено
	0,1	<10	<10	не визначено
	0,01	<10	<10	не визначено

Примітки:

- 1) КУО/г – кількість колонієутворювальних одиниць у масі зразку;
- 2) Не визначено – у зразку не було виявлено бактерій.

Згідно результатів дослідження (табл. 4.7) встановлено, що при дослідженні ТАМС на тіогліколовому середовищі *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені у жодному зі зразків.

Також встановлено, що у зразках № 1–6 загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів та загальне число дріжджових і плісневих грибів не перевищує 10 КУО/г.

Даний результат свідчить, що супозиторії «Андігес» відповідають вимогам ДФУ (5.1.4 «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів та субстанцій для фармацевтичного застосування») протягом усіх 24 місяців дослідження.

4.3 Дослідження стабільності супозиторіїв «Андігес» у процесі зберігання

Попередньо проведений контроль якості супозиторіїв дозволяє забезпечити передбачувану ефективність та безпечність при застосуванні лікарського засобу. Параметрами, за якими повинен здійснюватись моніторинг, є наступні вимоги ДФУ до ректальних лікарських форм: «Опис», «Ідентифікація», «Розпадання», «рН», «Однорідність маси», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення».

Враховуючи вищенаведені критерії нами було розроблено специфікацію на ректальні супозиторії «Андігес» (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Специфікація на супозиторії ректальні під умовною назвою «Андігес»

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
1	2	3
Властивості		
Опис	Супозиторії світло-жовтого кольору, мають форму циліндра з загостреним кінцем, без специфічного запаху, з діаметром 1,1 см	Органолептичний, ДФУ вид.2

1	2	3
Випробування		
Однорідність	Супозиторії повинні бути однорідними	Органолептичний, ДФУ вид.2
Ідентифікація		
Діосмін	Спектр поглинання суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін у лікарському препараті що досліджується, повинен відповідати спектру поглинання розчину порівняння	Абсорбційна спектрофотометрія у ультрафіолетовій і видимій ділянках, ДФУ, вид.2, 2.2.25
Гесперидин		
Бензокаїн	Спектр поглинання бензокаїну у лікарському препараті що досліджується, повинен відповідати спектру поглинання розчину порівняння	
	Кількість діючих речовин не менше за 75%	ДФУ, вид.2, 2.2.25
Розпадання	Час розпадання не більше 60 хв.	ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.9.3 та п.2.9.42
рН	від 7,3 до 7,5	Потенціометрично ДФУ, вид.2, Т.1, п.2.2.3
Середня маса	Маса одного ректального супозиторію повинна варіюватися у межах 3,8-4,2 г.	ДФУ, вид.2, п.2.9.5.
Мікробіологічна чистота	Загальне число вмісту аеробних мікроорганізмів у 1 г супозиторію не повинно перевищувати 10 ² ; Загальне число вмісту дріжджових і плісневих грибів у 1 г супозиторію не повинно перевищувати 10;	ДФУ, вид.2, п.5.1.4.
Кількісне визначення		
Діосмін	У межах від 0,27 до 0,33 г	Абсорбційна спектрофотометрія у ультрафіолетовій і видимій ділянках, ДФУ, вид.2, 2.2.25
Гесперидин		
Бензокаїн	У межах від 0,09 до 0,11	

На наступному етапі роботи було проведено аналіз стабільності ректальних супозиторіїв «Андігес» протягом певного проміжку часу.

Для цього нами було отримано 5 серій ректальних супозиторіїв «Андігес» масою 4,0 на один зразок, у формах з полівінілхлоридної плівки. Зразки зберігали при двох температурних режимах: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та $8 \pm 2^\circ\text{C}$. Контрольний зразок:

свіжовиготовлені супозиторії «Андігес». Термін дослідження: 30 місяців (перевірка кожні 3 місяці – в перший рік, кожні 6 місяців – наступний період).

Контрольовані параметри: показники якості, наведені у розробленій специфікації на супозиторії «Андігес» (табл. 4.8).

Для підтвердження структурно-механічної стабільності дифільного середовища упродовж певного проміжку часу, були проведені додаткові реологічні дослідження. Отримані результати наведені на рис. 4.8 та у додатку А.8.

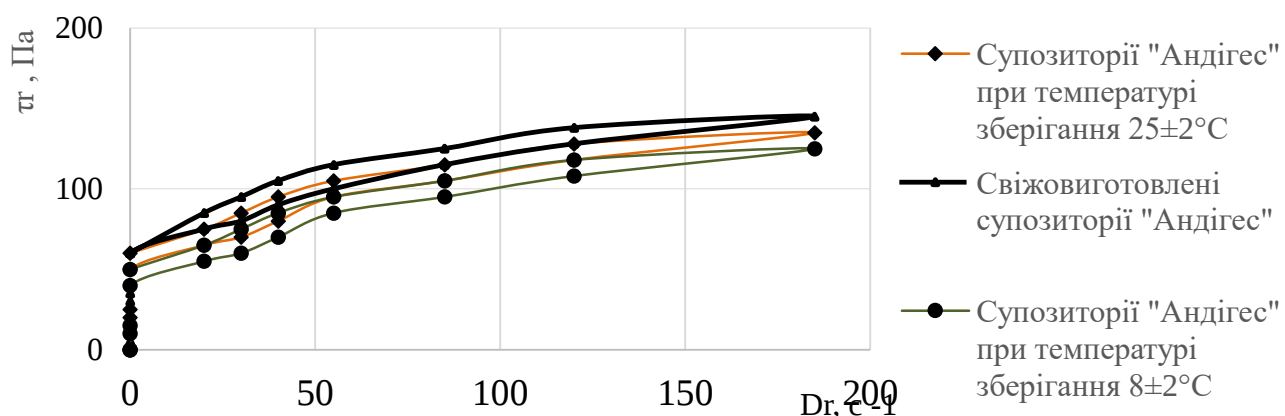


Рис. 4.8 Реограми плинущ зразків супозиторіїв «Андігес»

Згідно результатам проведеного дослідження (додаток А.8), було встановлено, що протягом терміну зберігання при двох типах температурного режиму, усі показники якості супозиторіїв залишалися у допустимих межах. Якісний та кількісний склад ректальних супозиторіїв при зберіганні характеризувався сталими значеннями. На 30 місяць зберігання кількісний вміст діючих речовин не відповідав нормам, що свідчить про неможливість підтвердження якості зразків у даний проміжок часу.

Присутність на рис. 4.8 петель гістерезису досліджених зразків у близькому діапазоні значень у термін до 24 місяців може свідчити про відсутність структурно-механічних змін у дифільному середовищі супозиторіїв «Андігес».

Вищенаведені дані свідчать, що супозиторії ректальні «Андігес» відповідають вимогам ДФУ та розробленій специфікації на лікарський засіб

протягом усього терміну зберігання. Тип температурного режиму не мав впливу на отримані показники.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що терміном придатності для розроблених супозиторіїв можна вважати 24 місяців від дати виробництва при температурі не вище $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

4.4 Технологічний процес виготовлення ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Андігес»

Важливим етапом, що передує технологічному процесу виготовлення супозиторіїв в умовах промислового виробництва є підготовка технологічних приміщень, устаткування та персоналу підприємства до роботи. Окрім того, визначним фактором є попереднє проведення вхідного контролю якості для АФІ, допоміжних речовин та пакувальних матеріалів згідно нормативно-технічної документації.

Розробка технології дифільних супозиторіїв «Андігес» ґрунтувалась на результатах попередньо-проведених експериментальних досліджень (мотивувальна частина рішення по використанню кожного з компонентів наведена у розділі 3 даної дисертаційної роботи). Схема отримання супозиторіїв ректальних «Андігес» (рис. 4.9) включає наступні стадії:

Стадія 1. Підготовка компонентів супозиторію.

Першочергово для виробництва супозиторіїв необхідно провести підготовку компонентів дисперсного середовища і дисперсної фази. Відважують Witepsol, діосміну, гесперидину, бензокаїну, натрію альгінату, кальцію стеарату, ніпагіну, ніпазолу, Montanov L, сорбітану олеату на електронних вагах у збірники. Паралельно проводять відмірювання води очищеної мірником. Діючі та допоміжні речовини передають на наступні стадії.

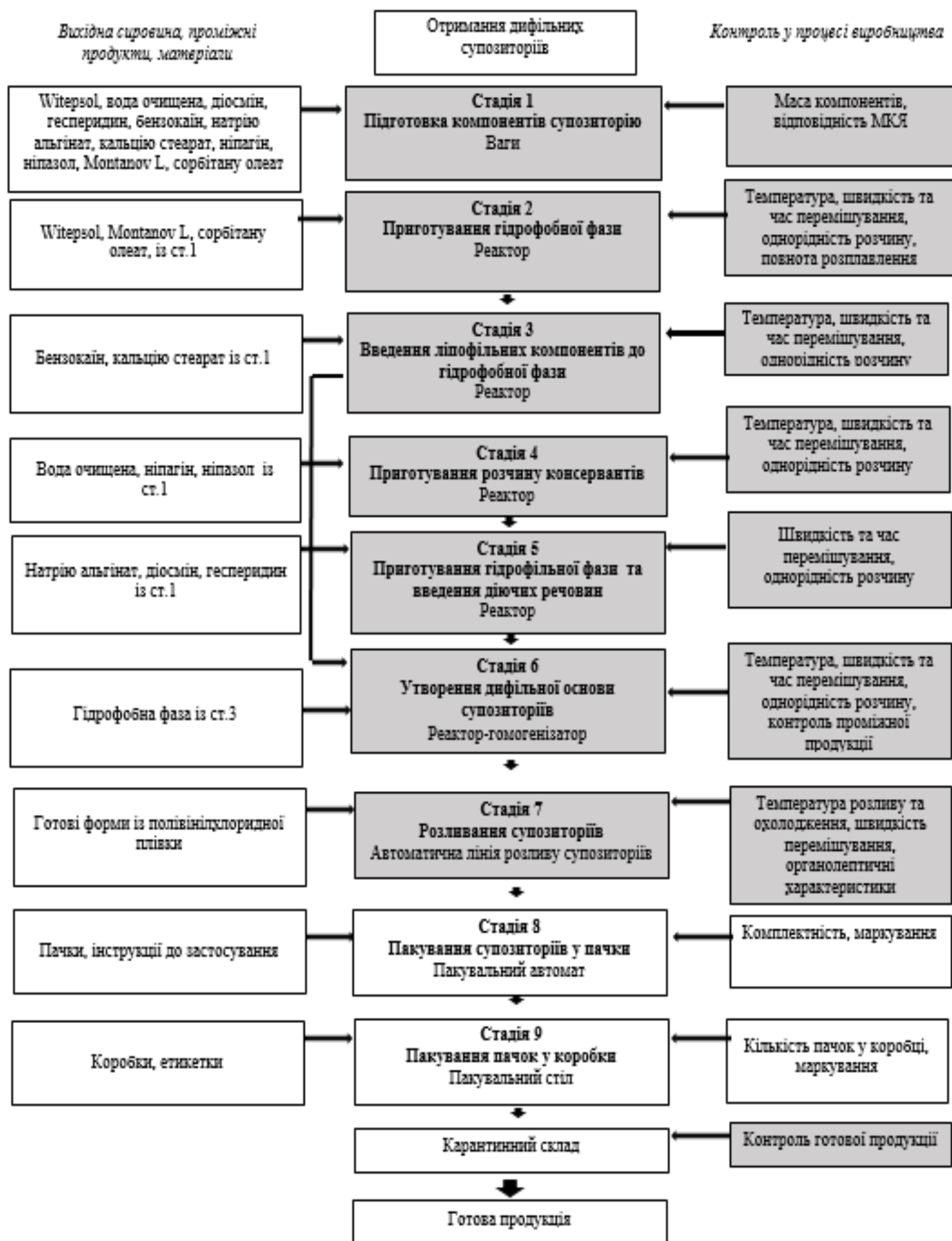


Рис. 4.9 Технологічна схема виробництва супозиторіїв «Андігес»

Стадія 2. Приготування гідрофобної фази

Відважену кількість Witepsol, сорбітану олеат та Montanov L зі стадії 1 завантажують у реактор з паровим обігрівом та мішалкою. Проводять підігрів суміші до 70°C (точка плавлення всіх компонентів) при постійному перемішуванні (швидкість: 80 об/хв). Кінцеву точку фіксують візуально за критерієм однорідності суміші через 15 хв після початку нагрівання. Отриманий розплав передається на стадію 3.

Стадія 3. Введення ліпофільних компонентів до гідрофобної фази.

У отриманий на стадії 2 розплав при температурі 70°C додають бензокаїн та кальцію стеарат зі стадії 1. Проводять ретельне перемішування за допомогою лопатевої мішалки зі швидкістю 80 об/хв протягом 15 хв.

Стадія 4. Приготування розчину консервантів

У окрему реакторі до води очищеної зі стадії 1 додають ніпагін та ніпазол. Проводять розчинення компонентів при температурі 80°C (температура розчинення консервантів) та швидкості 80 об/хв протягом 15 хв. Отриманий розчин передають на стадію 5.

Стадія 5. Приготування гідрофільної фази та введення діючих речовин

До розчину зі стадії 4 при температурі 50°C додають натрію альгінат (зменшення температури попереджує «зпікання» полімерної сполуки), діосмін та гесперидин зі стадії 1. Проводять перемішування зі швидкістю 100 об/хв протягом 10 хв до візуальної однорідності. Утворену систему залишають для структурування на 20 хв.

Стадія 6. Утворення дифільної основи супозиторіїв

До гідрофільної фази, отриманої на стадії 5, додають гідрофобну частину дисперсної системи зі стадії 3. Проводять гомогенізацію на швидкості 100 об/хв, при температурі 50°C протягом 30 хв. Кінцевий етап гомогенізації характеризується проведенням лабораторного аналізу проб супозиторної маси з реактора. При отриманні задовільних показників дослідження приймають рішення про переніс супозиторної маси на стадію 7.

Стадія 7. Розливання супозиторіїв

Отриману зі стадії 6 супозиторну масу розподіляють по формованим полівінілхлоридним чарункам на автоматичній лінії розливу. Маса продукту на одну чарунку – 4,0 г, температура розливання 40°C. У порядку конвеєрування здійснюється процес охолодження чарункової стрічки при температурі 10–12°C протягом 30 хв у холодильній камері автоматичної лінії. Систематично проводиться контроль маси зразків супозиторіїв для попередження критичних відхилень (зміна маси зразку можлива у межах 3,8–4,2 г). Для валідаційних супозиторіїв проводять термозапаювання, маркування (назва лікарського препарату, дата виготовлення, кількість одиниць, номер серії) та розділ чарункової стрічки на 5 супозиторіїв у кожній. Отримані супозиторіїв №5 передаються на стадію 8.

Стадія 8. Пакування супозиторіїв у пачки

Вкладання супозиторіїв зі стадії 7 у вторинне пакування проводять на автоматичній пакувальній лінії. Контурні чарунки у кількості 10 супозиторіїв (по 2 кондиційні супозиторні стрічки №5 на одиницю лікарського препарату) вкладають у картонні пачки разом з інструкцією до застосування. Проводять маркування та контроль комплектності. Здійснюють передачу отриманих пачок на стадію 9.

Стадія 9. Пакування пачок у коробки

Вкладання пачок зі супозиторіями у групове пакування здійснюється на пакувальному столі. У кожній коробці міститься серія лікарського препарату (250–300 одиниць), у комплектність до якої додається інструкція до застосування. На кожну коробку наноситься групове маркування та проводиться контроль комплектності.

Карантинний склад

Заключним етапом є відбір середньої аналітичної проби для проведення лабораторного аналізу. Продукція, зразки якої знаходяться на експертній оцінці, зберігається на карантинному складі (температура зберігання не вище 12°C).

Готова продукція

У разі отримання позитивного результату лабораторного контролю – лікарський засіб зі сертифікатом якості відвантажується на склад готової продукції.

Таким чином, за результатом проведеного дослідження розроблено постадійну технологічну схему виробництва супозиторіїв «Андігес».

Висновки до розділу 4

1. Розроблено методику якісного та кількісного визначення бензокаїну у складі супозиторіїв ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії при сумісній присутності з діосміном та гесеридином. Встановлено, що вміст бензокаїну становить $0,09917 \pm 0,00074$ г/суп.

2. Опрацьовано методику якісного та кількісного визначення діосміну та гесперидину у складі супозиторіїв ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії за сумою флавоноїдів у перерахунку на діосмін, при сумісній присутності з бензокаїном. Встановлено, що вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін становить $0,2985 \pm 0,002085$. Визначено, що одночасна присутність у одній лікарській формі діосміну, гесперидину та бензокаїну не утворює перепон для дослідження.

3. Наведено специфікацію на ректальні супозиторії «Андігес». До параметрів якості віднесено показники: ідентифікація та кількісний вміст бензокаїну, діосміну, гесперидину; однорідність, розпадання, рН, середня маса та відхилення від неї, мікробіологічна чистота.

4. Проведено визначення стабільності ректальних супозиторіїв «Андігес» за розробленими показниками якості при двох типах температурних режимів: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та $5 \pm 3^\circ\text{C}$. На основі експериментальних досліджень встановлено термін придатності лікарського засобу – 2 роки при температурі не вище $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

5. Запропоновано технологічний процес виготовлення ректальних супозиторіїв дифільного типу під умовною назвою «Андігес», який складається зі таких стадій як підготовка компонентів супозиторію, приготування гідрофобної

фази, введення ліпофільних компонентів до гідрофобної фази, приготування розчину консервантів, приготування гідрофільної фази та введення діючих речовин, утворення дифільної основи супозиторіїв, розливання супозиторіїв, пакування супозиторіїв у пачки, пакування пачок у коробки. Наведені критичні параметри виробничого процесу.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Грудько В.О. Спектрофотометричне дослідження вивільнення анестезину з супозиторіїв. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14–15 листопада 2019 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 48
2. Borko, Ye. ., Kovalevska I.V., Grudko V.O. A study of benzocaine quantitative content in rectal suppositories of diphillic type using UV spectroscopy. *Youth Pharmacy Science*: матеріали I Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27–29 квіт. 2021 р. – Харків : НФаУ, 2021. С. 48–49.
3. Borko Ye., Kovalevska I. Integrated Research of Suppositories with Diosmin and Hesperidin. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference*, Kaunas, October 22, 2021. Lithuania, 2021. P. 34.
4. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Osolodchenko T.P. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. Vol. 2. P. 9–12. DOI:10.5281/zenodo.3885040. (Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до публікації).

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ

5.1 Фармакологічне дослідження із вибору умовно-терапевтичної дози діосміну та гесперидину у складі супозиторіїв ректальних

Дослідження фармакологічної активності були проведені на кафедрі нормальної та патологічної фізіології НФаУ під керівництвом зав. кафедри, проф., д.фарм.н. Кононенко Н.М. згідно методики, що наведена у розділі 2 даної дисертаційної роботи.

У таблиці 5.1 представлені результати отриманого дослідження, що демонструють вплив супозиторіїв із діосміном та гесперидином на проникність судин аноректальної зони піддослідних тварин.

Таблиця 5.1

Аналіз проникності судин аноректальної зони піддослідних тварин із експериментальним гемороєм; ($M \pm SEM$, $n=8$)

Експериментальні групи		Концентрація барвника у екстракті тканин аноректальної зони щурів, мкг/мг
№	Назва	
1	Інтактний контроль	$0,037 \pm 0,002$
2	Контрольна патологія	$0,137 \pm 0,006$ *
3	Контрольна патологія + тест-зразок, 50 мг/кг (150 мг/зразок фракції діосміну та гесперидину 9:1)	$0,083 \pm 0,008$ */**
4	Контрольна патологія + тест-зразок, 75 мг/кг (300 мг/зразок фракції діосміну та гесперидину 9:1)	$0,052 \pm 0,006$ */**/#
5	Контрольна патологія + тест-зразок, 100 мг/кг (500 мг/зразок фракції діосміну та гесперидину 9:1)	$0,055 \pm 0,006$ */**/#
6	Контрольна патологія + референтний зразок, 90 мг/кг (супозиторії обліпихові)	$0,081 \pm 0,010$ */**

Примітки:

- 1) * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
- 2) ** – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);
- 3) # – відмінності вірогідні відносно тварин групи референтного засобу ($p \leq 0,05$).

Згідно отриманих результатів можна зробити висновок, що у щурів при індукуванні експериментального геморою спостерігалось значне збільшення показника проникності судинної стінки тканин навколо гемороїдальних вузлів ($KП > ІК$ на 270%; $p \leq 0,05$).

Для піддослідних тварин третьої групи, відмічалось імовірне зниження екстравазації барвника у міжклітинний простір на 39,4% у порівнянні із КП ($p \leq 0,05$). До того ж, сила фармакологічного ефекту була майже аналогічною референтній групі ($p > 0,05$).

Релятивно-оптимальний показник був підтверджений у зразку із четвертої групи. У даній терапевтичній дозі супозиторії сприяли значному зменшенню проникності судин аноректальної зони щурів, що виражалось у зменшенні вмісту барвника в уражених тканинах на 62,0% ($p \leq 0,05$ проти КП).

Фармакологічна активність тестового зразку із п'ятої групи статистично не мала значущої різниці із супозиторіями у дозі 75 мг/кг. Варіабельне зменшення проникності судинної стінки аноректальної зони у цих зразках сягало 59,9% ($p \leq 0,05$ проти КП). Отримані результати можуть обґрунтовуватись вкрай обмеженими властивостями речовин-флавоноїдів проникати крізь кишечку та судинну стінку. Тому через неможливість побудови пробіт-моделі «доза-фармакологічна активність», було прийнято рішення про недоцільність застосування даних зразків у подальших дослідженнях.

Варто зазначити, що референтні зразки супозиторіїв також сприяли зменшенню екстравазації барвника у тканинний простір ректоанальної зони (40,9%; $p \leq 0,05$ проти КП). Однак, даний показник вагомо поступається отриманим результатам тестових зразків із четвертої та п'ятої груп.

Підбиваючи проміжні підсумки досліджень можна дійти до висновку, що на даному етапі найбільш оптимальною є доза діосміну і гесперидину у 75 мг/кг маси тіла тварини (або 300 мг на зразок супозиторію). Дані тестові зразки виявляли вагому фармакологічну активність (зменшували проникність капілярів), що у сукупному співвідношенні перевищувала показники у меншій дозі та референтні

тестові зразки. Однак, для підтвердження доцільності вибору саме цього дозування, важливим є доведення притаманної їм протизапальної активності (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів із експериментальним гемороєм ($M \pm SEM$, $n=8$)

Експериментальні групи		Рівень TNF- α , пг/мл	Рівень IL-6, пг/мл
№	Назва		
1	Інтактний контроль	4,894 $\pm$ 0,981	8,291 $\pm$ 1,609
2	Контрольна патологія	12,992 $\pm$ 0,957*	31,206 $\pm$ 2,276*
3	Контрольна патологія + тест-зразок, 75 мг/кг (300 мг/зразок фракції діосміну та гесперидину 9:1)	5,563 $\pm$ 0,737**/#	17,643 $\pm$ 0,545*/**
4	Контрольна патологія + референтний зразок 90 мг/кг (супозиторії обліпихові)	10,226 $\pm$ 0,257**	16,248 $\pm$ 0,715*/**

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
2. ** – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);
3. # – відмінності вірогідні відносно тварин групи референтного засобу ($p \leq 0,05$).

Аналізуючи отримані під час дослідження результати (табл. 5.2) можна констатувати той факт, що перебіг експериментального геморою характеризувався гострим запальним процесом. Про це свідчило збільшення у сироватці крові щурів групи КП вмісту сироваткових рівнів TNF- α на 165% та IL-6 на 276% ($p > 0,05$ проти ІК)

При дослідженні тестового зразку із третьої групи було встановлено, що супозиторії у дозі 75 мг/кг нормалізували рівень TNF- α ($p > 0,05$ у порівнянні із ІК) та IL-6 (43,5%; $p \leq 0,05$ у порівнянні із КП). Отримані дані співвідносяться із результатами літературних джерел інформації, щодо характерних особливостей діосміну та гесперидину зменшувати міграцію та активацію лейкоцитів на капілярному рівні.

У свою чергу, референтний зразок також істотно знижував IL-6 у щурів (47,9% проти КП; $p \leq 0,05$), однак вплив на TNF- α був помірним (21,3% проти КП; $p \leq 0,05$).

Відомим є той факт, що маркер IL-6 може активно продукуватися ендотеліоцитами та фібробластами сполучної тканини і є специфічною ознакою гострої фази запального процесу. Зіставляючи ці дані та отримані при фармакологічному дослідженні результати можна дійти до висновку, що тестовий та референтний зразки однаково ефективно зменшують індукування запального процесу на початкових етапах розвитку гострого геморою. У той же час, досліджуваний маркер TNF- α відображає прогресію запалення. Із урахуванням цього факту можна висунути припущення, що курсове лікування зразками супозиторіїв у дозі 75мг/кг (або 300 мг/супозиторій) буде призводити до зменшення запалення і є доцільним у терапії хронічних проявів геморою.

Ще одним важливим напрямом у лікуванні захворювань аноректальної зони є відновлення тону судин, шляхом зменшення їх надмірного розширення (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Опосередкована оцінка активності NO-синтази у щурів із експериментальним гемороєм ($M \pm SEM$, $n=8$)

Експериментальні групи		Вміст NO у сироватці крові, мкмоль/л
№	Назва	
1	Інтактний контроль	6,007 $\pm$ 0,714
2	Контрольна патологія	15,870 $\pm$ 0,731*
3	Контрольна патологія + тест-зразок, 75 мг/кг (300 мг/зразок фракції діосміну та гесперидину 9:1)	9,129 $\pm$ 0,602*/**
4	Контрольна патологія + референтний зразок 90 мг/кг (супозиторії обліпихові)	13,331 $\pm$ 0,517*/**

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$);
2. ** – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

При аналізі отриманих під час дослідження результатів (табл. 5.3) можна констатувати той факт, що перебіг експериментального геморою характеризувався надмірною дилатацією судин та застоєм венозної крові. Про це свідчило

збільшення опосередкованої активності NO-синтази у сироватці крові щурів групи КП на 164% ($p > 0,05$ проти ІК)

При дослідженні тестових зразків із групи три (75 мг/кг) було встановлено значне зменшення сумарного вмісту нітрат- та нітрит іонів у сироватці крові піддослідних тварин (42,5% проти КП; $p \leq 0,05$). Порівнюючи даний зразок із референтними супозиторіями (16% проти КП; $p \leq 0,05$) можна висунути припущення, що така значуща різниця є наслідком механізмів, через які здійснюється регулювання тону судин аноректальної зони. Препарат порівняння реалізує свої терапевтичні властивості за рахунок мембраностабілізуючого ефекту, у той час як фракція діосміну та гесперидину впливає безпосередньо на активність NO-синтази вже на перших етапах лікування.

Однак, для остаточного висновку про доцільність застосування супозиторіїв із діосміном та гесперидином у дозі 75 мг/кг у терапії захворювань аноректальної дози, було прийняте рішення про проведення додаткових досліджень по вивченню впливу зазначених зразків на гістологічну будову слизової оболонки щурів із експериментальним гемороєм.

5.2 Вплив супозиторіїв із діосміном та гесперидином на гістологічну будову слизової оболонки щурів із експериментальним гемороєм

За результатами гістологічного дослідження було встановлено, що у щурів із експериментальним гемороєм на п'ятий день після формування патології у проксимальному відділі стінки анального каналу виявлено виразкові дефекти слизової оболонки (рис. 5.1).

Після лікувального введення щурам свічок із діосміном та гесперидином слизова оболонка стінки дослідженого відділу анального каналу у всіх піддослідних тварин стала практично неушкодженою (рис. 5.2).

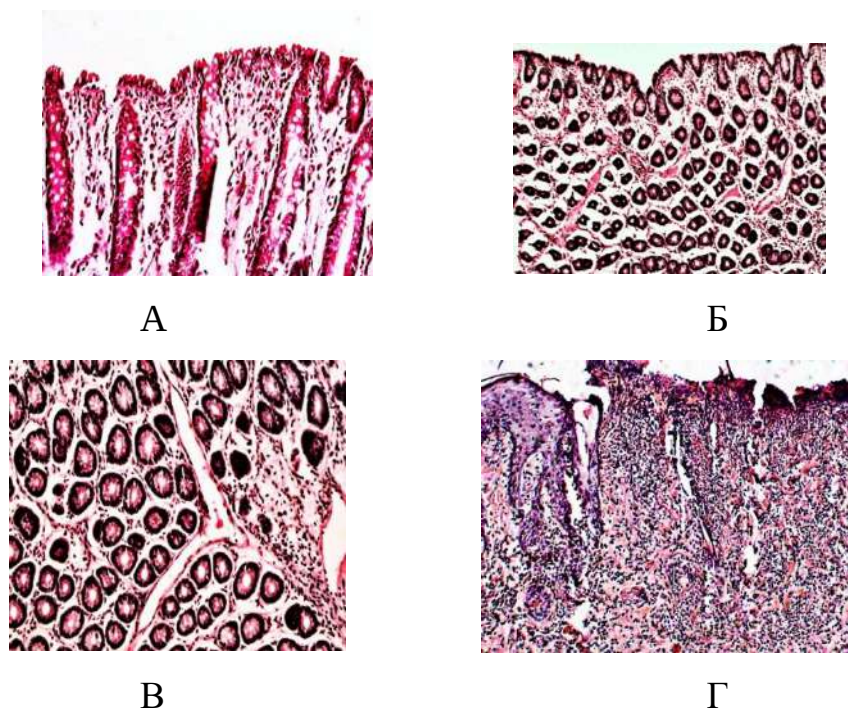


Рис. 5.1 Проксимальний відділ стінки прямої кишки щура на 5 день після моделювання експериментального геморою: (А) розширення та повнокровність підепітеліальної капілярної мережі венозних судин; (Б) розширення та повнокровність підепітеліальної капілярної мережі строми слизової оболонки; (В) набряк строми слизової оболонки; (Г) виразковий дефект слизової оболонки. Гематоксилін-еозин, x200

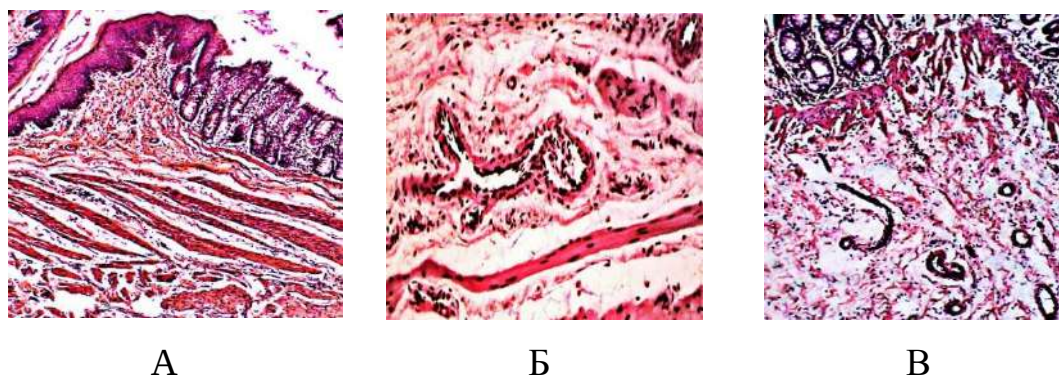


Рис. 5.2 Проксимальний відділ стінки прямої кишки щура після лікувального введення супозиторіїв із діосміном та гесперидином на тлі експериментального геморою: (А) нормальна архітектоніка слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x100; (Б), (В) відсутність розширення і повнокровності судин різного калібру підслизового шару. Гематоксилін-еозин. x250.

При вивченні мікропрепарату (рис. 5.2) було встановлене виразне зменшення кровонасиченості судин різного калібру слизової оболонки і судин артеріальних та венозних сплетінь підслизового шару. Результати дослідження показали значне зниження набряку слизової оболонки аноректальної зони. Як наслідок проведення гістологічного дослідження можна зробити висновок, що супозиторії із діосміном і гесперидином у дозі 75 мг/кг мали позитивний вплив на архітектоніку слизової оболонки.

Однак, окрім виразного терапевтичного ефекту, новий лікарський засіб повинен характеризуватись безпечністю при використанні. Дослідження даного показника зумовлює необхідність проведення токсикологічних досліджень у цьому напрямку.

5.3 Вивчення гострої токсичності супозиторіїв

При вивченні гострої токсичності було встановлено, що при ректальному та внутрішньо шлунковому введенні лікарського препарату у максимальній дозі у піддослідних тварин не спостерігалось ознак інтоксикації, загибелі чи патофізіологічних порушень (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Дослідження гострої токсичності супозиторіїв із діосміном та гесперидином

Шлях введення	Доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин/ЗКТ		Кількість інтоксикацій у тварин/ЗКТ		Кількість патофізіологічних порушень у тварин/ЗКТ	
		самці	самки	самці	самки	самці	самки
ВШ	5000	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
РК	1000	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

Примітки:

1. ВШ – внутрішньошлунковий;
2. РК – ректальний;
3. ЗКТ – загальна кількість тварин.

Стан щурів протягом всього часу проведення експерименту був задовільний: тварини були активними та охайними; фізіологічні характеристики сечовиділення, дефекації, стану слизових оболонок та шкіри були у нормі; тварини задовільно реагували на світлові та звукові подразники. При порівнянні показників тварин із досліджуваної групи та щурів інтактного контролю достовірні відмінності були відсутні.

Також, проводилось спостереження за тваринами протягом 14 діб після введення токсичних доз лікарського препарату. Дане застереження було реалізоване як превентивні заходи по виключенню можливого токсичного впливу супозиторіїв через певний проміжок часу. Встановлено, що за досліджуваний період ознак токсичної дії на організм щурів, зміни апетиту, поведінки, стану шкіри чи слизових оболонок не виявлено. Патоморфологічне дослідження щурів не виявило патологічних змін у будові внутрішніх органів чи деструктивних процесів системи кровотворення.

Як результат проведеного дослідження (табл. 5.4) був інтегрований висновок, що розроблений препарат відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Дана гіпотеза підтверджена відсутністю токсичної дії препарату на піддослідних тварин при одноразовому ректальному ($LD_{50} > 1000 \text{ мг/кг}$) та внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 5000 \text{ мг/кг}$) введенні.

Висновки до розділу 5

1. Результати фармакологічного дослідження дозволяють стверджувати, що оптимальне зменшення проникності капілярів аноректальної зони фіксується при введенні тваринам тестового зразку у дозі 75 мг/кг. Збільшення дози флавоноїдів до 90 мг/кг не призводило до статистично значущого покращення фармакологічної активності.

2. Значне зменшення маркерів запалення при гострій та хронічній фазі геморою спостерігалось при введенні тваринам зразків супозиторіїв у дозі 75 мг/кг.

Отриманий фармакологічний ефект сумарно перевищував референтний препарат на 43,5% ($p \leq 0,05$ у порівнянні із КП).

3. Дослідження сумарного вмісту нітрат– та нітрит іонів у сироватці крові піддослідних тварин виявило зменшення NO-синтази при введення лікарського засобу із дозою діосміну і гесперидину у 75 мг/кг. Скорочення дилатації судин у цьому зразку перевищувало референтний препарат на 26,5% ($p \leq 0,05$ у порівнянні із КП).

4. Гістологічне дослідження слизової оболонки аноректальної зони дозволило виявити достовірне зменшення набряку (на моделі гострого геморою у тварин) при використанні супозиторіїв із діосміном та гесперидином. Було встановлено виразне зменшення кровонасиченості судин різного калібру слизової оболонки і судин артеріальних та венозних сплетінь підслизового шару.

5. Вивчення гострої токсичності препарату, що розробляється, у дозі 5000 мг/кг маси тіла тварини при внутрішньо шлунковому і 1000 мг/кг маси тіла тварини при ректальному шляху введення не виявило токсичного впливу на організм піддослідних тварин.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведені у наступних публікаціях:

1. Кононенко Н.М., Реньова І.М., Борко Є.А. Перспективи створення супозиторіїв на основі діосміну для лікування геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. – Х.: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 148–149.

3. Borko Ye., Kovalevska I. Integrated Research of Suppositories with Diosmin and Hesperidin. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference*, Kaunas, October 22, 2021. – Lithuania, 2021. P. 34.

4. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Kononenko N.M. Analysis of vascular permeability of the anorectal area of experimental animals during treatment with suppositories with diosmin and hesperidin. *Технологічні та біофармацевтичні*

аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11–12 лист. 2021 р.), Харків : НФаУ. 2021. С. 4–5

5. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Встановлення класифікації захворювань аноректальної зони з метою створення нового комбінованого препарату. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. : у 2 т. –Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 273–274.

6. Borko Ye.A. Pooled analyse on the choose of optimal dose of diosmin and hesperidin in the composition of suppositories. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: матеріали IX наук.-практ. конф. школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 29 жовтня 2021 р. Київ, 2021. С.12–14

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень вперше науково обґрунтовано склад і розроблено технологію та методи стандартизації нового лікарського засобу у вигляді супозиторіїв з діосміном та гесперидином.

1. Показано, що захворювання аноректальної зони мають мультифакторну етіологію і потребують комплексного впливу на усі ланки патологічного процесу. До основних підходів фармакотерапії аноректальних захворювань віднесено відновлення мікроархітекτονіки аноректальної зони та мінімізацію больових відчуттів у області прямої кишки. Отже, створення комбінованого лікарського засобу з АФІ різної фармакологічної направленості є актуальною задачею.

2. Досліджено фармацевтичний ринок України щодо препаратів, які можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони. Доведено доцільність розробки нових вітчизняних лікарських засобів комбінованої дії, які б сприяли задоволенню широкого попиту на препарати аналізованої групи і були більш доступними для населення України.

3. Теоретично обґрунтовано загальний алгоритм фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв, що можуть використовуватися для лікування патологій аноректальної зони. Проаналізовано причини виникнення критичних ризиків на кожному із етапів дослідження лікарського засобу, що розробляється. Запропоновано алгоритм фармацевтичної розробки супозиторіїв, що містять діосмін, гесперидин, бензокаїн, та можуть бути використані для лікування захворювань аноректальної зони.

4. Обґрунтовано вибір основи ректальних супозиторіїв з діосміном, гесперидином та бензокаїном. Показано, що основний вектор роботи при створенні супозиторіїв ректальних дифільного типу повинен бути направлений на утворення стабільного дисперсного середовища ЛФ.

5. Досліджено вплив розчинників із різним значенням діелектричної проникності на розчинність субстанції місцевих анестетиків. Для подальших досліджень обрано місцевий анестетик – бензокаїн. За допомогою фізико-хімічних,

фармакотехнологічних методів дослідження та експерименту *in silico* обраний спосіб введення діосміну та гесперидину до складу ректальних супозиторіїв. Вперше запропоновано сумісне використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у одній лікарській формі – супозиторіях.

6. Проведено оптимізацію кількісного складу супозиторіїв за допомогою методу математичного планування, здійснено обробку результатів експериментальних досліджень. У ході розрахунків знайдено емпіричні функціональні залежності – рівняння множинної регресії 2 типу. За результатами дослідження встановлено, що оптимальний вміст суміші емульгаторів – 8%, твердий жир – 49,79%, гідрофільної частини дифільного середовища – 29,86%. Відгуки, що забезпечать системі необхідні структурно-механічні та фармакотехнологічні властивості варіюються в межах: $y_1(3,1)$; $y_2(25)$; $y_3(435)$.

7. Розроблено методику якісного та кількісного визначення бензокаїну у складі супозиторіїв ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що вміст бензокаїну становить $0,09917 \pm 0,00074$ г/суп. Опрацьовано методику якісного та кількісного визначення діосміну та гесперидину у складі супозиторіїв ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що вміст суми флавоноїдів у перерахунку на діосмін становить $0,2985 \pm 0,0021$. Визначено, що одночасна присутність у одній лікарській формі діосміну, гесперидину та бензокаїну не утворює перепон для дослідження.

8. Вивчено фізико-хімічні, біофармацевтичні, текстурні й реологічні властивості та стабільність у процесі зберігання супозиторіїв під умовною назвою «Андігес». На основі експериментальних досліджень встановлено термін придатності лікарського засобу – 2 роки. Обґрунтовано технологію отримання супозиторіїв у промислових умовах та визначено критичні.

9. Досліджено специфічну дію розроблених супозиторіїв. Установлено, що супозиторії «Андігес» зменшують проникність капілярів аноректальної зони, маркери запалення при гострій та хронічній фазі геморою, набряк (на моделі гострого геморою у тварин), кровонасиченість судин різного калібру слизової

оболонки і судин артеріальних та венозних сплетінь підслизового шару. Доведено нешкідливість розробленого препарату.

10. Розроблено специфікацію на виробництво препарату «Андігес». Результати дисертаційних досліджень упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України та закордону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lohsiriwat V. Approach to hemorrhoids. *Current gastroenterology reports*. 2013. Vol. 15. P. 1–4.
2. Sandler R. S., Peery A. F. Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol 17. P. 8–15.
3. Індивідуальний підхід у лікуванні хронічного геморою / В.С. Андрієць та ін. *Хірургія України*. 2018. №3. С. 88–90.
4. Bharat G. Hemorrhoids—a common ailment among adults, causes & treatment: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011. Vol. 3(5). P. 5–12.
5. Соломчак П.В. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний геморою: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03/ІФНМУ. Х., 2020. 150 с.
6. Ткачова, О. В., Овчаренко А.Є. Аналіз асортименту, економічної доступності та споживання протигеморойних засобів для місцевого застосування. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали X наук.-практ. конф., м. Харків, 21 трав. 2018 р. Х., 2018. С. 219–230.
7. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Соціально-психологічні підходи до лікування захворювань аноректальної зони. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції, м. Харків 23-24 квіт. 2020 р. -Х.: НФаУ, 2020. – с. 360–362
8. The prevalence of hemorrhoids in adults / S. Riss et al. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011. Vol. 3 (2). P. 215–220.
9. Василюк С.М., Сідорук С.С. Гендерні особливості клінічного перебігу хронічного геморою III-IV ступеня. *Art of medicine*. 2018. Т. 4. №8. С. 21–24.
10. Altomare D. F. Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013. Vol. 10 (9). P. 513–521.
11. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 18 (17). P. 2009–2017.

12. Sanchez C., Chinn B. Hemorrhoids. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2011. Vol. 24 (1). P. 5–13.
13. Mounsey A., Halladay J., Sadiq T. S. Hemorrhoids. *American family physician*. 2011. Vol. 84 (2). P. 204–210.
14. Комплексне лікування хворих з хронічним гемороєм та гострими запальними процесами аноректальної зони / П.В. Соломчак та ін. *Art of Medicine*. 2020. Т. 2. №14. С. 82–85.
15. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Встановлення класифікації захворювань аноректальної зони з метою створення нового комбінованого препарату. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 2. – С. 273–274.
16. Cirocco W. C. Reprint of: Why are hemorrhoids symptomatic? The pathophysiology and etiology of hemorrhoids. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2018. Vol. 29 (4). P. 160–166.
17. Altomare D. F., Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013. Vol. 14 (17). P. 2343–2349.
18. Функціональні результати малоінвазивного лікування геморою / А.А. Шудрак. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2011. Т. 15. №1. С. 14–16.
19. Кондратенко А.П. Сучасні методики лікування гемороїдальної хвороби з використанням різних видів енергії (огляд літератури). *Український журнал хірургії*. 2018. Т. 2. №37. С. 68–73.
20. Hermann, J., Hermann, T. Bioavailability of drugs from suppositories in clinical practice after 1995. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2020. Vol. 77(3). P. 417–421.
21. Rectal diclofenac versus rectal paracetamol: Comparison of antipyretic effectiveness in children / M.R. Sharif. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016. Vol. 18 (1). P. 1–7.

22. Purohit T. J., Hanning S. M., Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. Vol. 23 (10). P. 942–952.
23. Study on effect of pH on rectum permeability of active ingredients in Reduning suppositories in vitro / M. Yan et al. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 2015. Vol. 40 (8). P. 1493–1496.
24. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol.10. P. 1–16.
25. Reinus J., Douglas S. Gastrointestinal anatomy and physiology. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell. 2014. 198 p.
26. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption / A. Y. Abuhelwa et al. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2017. Vol. 112. P. 234–248.
27. Prasanna J. Lakshmi, Deepthi B., Rama Rao N. Rectal drug delivery: A promising route for enhancing drug absorption. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*. 2012. Vol. 2 (4). P. 143–149.
28. Szulc-Musiol B., Bulas L., B. Dolinska. Effect of Selected Surfactants on Kinetics of Meloxicam Release from Rectal Suppositories. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 81 (6). P. 1115–1121.
29. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability / P. Khadka et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 9 (6). P. 304–316.
30. Mott T., Latimer K., Chad E. Hemorrhoids: diagnosis and treatment options. *American family physician*. 2018. Vol. 97 (3). P. 172–179.
31. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21 (31). P. 9245–9252.
32. Шудрак, А. А., Цема Б. В., Уманець О. І. Патогенетичний аналіз сучасних методів лікування хронічного геморою. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2012. № 19. С. 234–247.

33. Zagriadskii E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Advances in Therapy*. 2018. Vol. 35, P. 1979–1992.

34. Ganz R. A. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013. Vol. 11 (6) P. 593–603.

35. The non-surgical management for hemorrhoidal disease. A systematic review / G. Cocorullo et al. *II Giornale di chirurgia*. 2017. Vol. 38 (1). P. 5–14.

36. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey / P. Sheikh et al. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2020. Vol. 9 (17). P. 1219–1232.

37. Hollingshead J. R. F., Phillips R. K. S. Haemorrhoids: modern diagnosis and treatment. *Postgraduate medical journal*. 2016. Vol. 92 (1083). P. 4–8.

38. Cherobin A., Tavares G. Safety of local anesthetics. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2020. Vol. 95 (1). P. 82–90.

39. Shah J., Votta-Velis E. G., Borgeat A. New local anesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2018. Vol. 32 (2). P. 179–185.

40. The effect of topical local anesthetics on thermal pain sensitivity in patients with irritable bowel syndrome / A. Rodrigues et al. *Pain Research and Treatment*. 2012. Vol. 2012. P. 1–9.

41. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Ф.С. Глумчер та ін.; за ред. Ф.С. Глумчера. – 2-е вид., переробл. і доповн. – К. : ВСВ «Медицина». 2019. 360 с.

42. Гербіна Н.А. Обґрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з діакамфом і сукцифенатом для лікування проктологічних захворювань: дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01/НФаУ. Х., 2010. 210 с.

43. Чечотіна С.Ю. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему [Електронний ресурс]: [презентація PowerPoint]. Електрон. дан. (43 слайда). Х., 2012 р.

44. Lorenc Z., Gokce Ö. Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence. *European Review for Medical and Pharmacological*. 2016. Vol. 20. P. 2742–2751.

45. Шмалій Є. І., Орловецька Н.Ф. Дослідження зі створення корисної моделі ректальних супозиторіїв поліфункціональної дії для лікування проктологічних захворювань. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 509–512.

46. Benzocaine: Review on a Drug with Unfold Potential / Khair-ul-Bariyah Syeda et al. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 20 (1). P. 3–11.

47. Saadatniaki A. Clinical Use of Local Anesthetics. Croatia: InTech, 2012. 102 p.

48. Becker D. E., Reed K. L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*. 2012. Vol. 59 (2). P. 90–102.

49. Anatomy, physiology and pathophysiology of haemorrhoids / P. Francesco et al. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2021. Vol. 16 (1). P. 75–80.

50. The Haemorrhoids' pathology: Epidemiological, Diagnostic, Therapeutic and Evolutionary Aspects / A. Coulibaly et al. *Open Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 6 (11). P. 343–352.

51. Анестезол [Електронний ресурс] // Нормативно-директивні документи МОЗ України. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=21068> (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

52. Гемопрокт [Електронний ресурс] // Нормативно-директивні документи МОЗ України. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30740>. (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

53. Прокто-глівенол [Електронний ресурс] // Нормативно-директивні документи МОЗ України. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=4948>. (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

54. 3D printing of patient-tailored SNEDDS-based suppositories of lidocaine / A.T. Chatzitaki et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. Vol. 61. P. 102292.

55. Trukhan D., Degovtsov E., Belkina L. Conservative treatment of hemorrhoids: focus on combination tribenoside and lidocaine. *Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies*. 2019. Vol. 1. P. 106–111.

56. Симетрид [Електронний ресурс] // Інструкція до застосування препарату. Режим доступу: <http://medar.com.ua/medications.php?full=3862>. (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

57. Diagnosis and treatment of haemorrhoids / S. Buntzen et al. *Dan Med J*. 2013. Vol. 60(12). P. 1–9.

58. Pourkavoos N. Unique risks, benefits, and challenges of developing drug–drug combination products in a pharmaceutical industrial setting. *Combination Products in Therapy*. 2012. Vol. 2(1). P. 1–31.

59. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial / I.Giannini et al. *Techniques in Coloproctology*. 2015. Vol. 19(6). P. 339–345.

60. Hnatek L. Therapeutic potential of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) of diosmin and hesperidin in treatment chronic venous disorder. *Vnitrni lekarstvi*. 2015. Vol. 61(9). P. 807–814.

61. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review / S. H. Gerges et al. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2021. Vol. 47. P. 1–18.

62. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF) / R. Bush et al. *Phlebology*. 2017. Vol. 32(1). P. 3–19.

63. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease / Y. Shelygin et al. *Curr Med Res Opin*. 2016. Vol. 32(11). P. 1821–1826

64. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Перспективи використання діосміну для лікування проктологічних захворювань. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 119.

65. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Актуальність створення нового лікарського препарату для лікування захворювань аноректальної зони з біофлавоноїдами. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2018. С. 93-94.

66. Кононенко Н.М., Реньова І.М., Борко Є.А. Перспективи створення супозиторіїв на основі діосміну для лікування геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. - Х.: НФаУ, 2019. – Т. 2. С. 148–149.

67. Thanapongsathorn W., Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon®) in the treatment of hemorrhoids. *Diseases of the colon & rectum*. 1992. Vol. 35(11). P. 1085–1088.

68. Meshikhes Abdul-Wahed N. Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids. *Saudi medical journal*. 2002. Vol. 23(12). P. 1496–1498.

69. Karetova D., Suchopar J., Bultas J. Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only. *Vnitřní Lékařství*. 2020. Vol. 66 (2). P. 97–103.

70. Huwait E., Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10(1076). P. 1–25.

71. Is There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence / M. Cazaubon et al. *Vascular health and Risk Management*. 2021. Vol. 17. P. 591–600.

72. Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I–III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study / I. Corsale et al. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018. Vol. 33(11). P. 1595–1600.

73. Rectal suppository as an effective alternative for oral administration / V. D. Havaladar et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2015. Vol. 8(6). P. 759–766.

74. Равшанов Т. Б. Фармакологічне дослідження простатопротекторної дії супозиторіїв комбінованого складу: дис. ... кан-та фармц. наук: 15.00.01/НФаУ. Х., 2020. 175 с.

75. Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppositories / P. Baviskar et al. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013. Vol. 21(1). P. 70–76.

76. Cataldo T., Campi H. Anatomy of the anal canal with attention to the clinical management of symptomatic hemorrhoids. *Seminars In Colon And Rectal Surgery*. 2013. Vol. 24(2). P. 68–71.

77. Супозиторії [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. Термін по алфавіту. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/702/supozitorii>. (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

78. Взаємодія лікарських засобів [Електронний ресурс]: навч. посіб. для провізорів-інтернів зі спец. «Загальна фармація» / І.М. Білай та ін.; Запоріжжя, 2019. Режим доступу: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/13152> (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

79. Коваленко І. М. Морфологічне дослідження впливу антисептичних супозиторіїв. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т.3. №3. С. 267–270.

80. Randall M. D., Kendall D. A., Alexander S. P. H. FASTtrack: Pharmacology. London: Pharmacology Press. 2012. 288 p.

81. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів вищ. навч. закл. Вид. 5-е. Вінниця: Нова Книга, 2019. 535 с.

82. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

83. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Вимоги до якості супозиторіїв як лікарської форми відповідно до світових фармакопей. *Фармацевтичний часопис*. 2019. №. 3. С. 123–130.

84. Тарасенко В. О. Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби збройних сил України: дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01/Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. 2021. 512 с.

85. An overview of in vitro dissolution/release methods for novel mucosal drug delivery systems / M. Jug et al. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2018. Vol. 147. P. 350–366.

86. Melnyk G., Yarnykh T., Herasymova I. Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. Vol. 11(4). P. 503–508.

87. Салій О. О., Кузьміна Г. І., Манацюк В. В. Дослідження фармако-технологічних показників для забезпечення якості супозиторіїв анальгетичної і жарознижуючої дії. *Управління якістю в фармації*: матеріали XIV науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 22 травня 2020 р р.: Вид-во НФаУ, 2020. С. 159–60.

88. Rectal administration of Celecoxib liquid suppositories with enhanced bioavailability and safety in rats / Y. Jiao et al. *Current Drug Delivery*. 2022. Vol. 19. P. 1–21.

89. Targeted Drug Delivery: Trends and Perspectives / S. Ashique et al. *Current drug delivery*. 2021. Vol. 18(10). P. 1435–1455.

90. Білошицька І. В., Тихонов О.І. Вибір раціональної супозиторної основи при створенні протиалергійних супозиторіїв для дітей. *Вісник фармації*. 2013. №2(74). С. 6–10.

91. Вищі жирні кислоти [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. Термін по алфавіту. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1743/vishhi-zhirni-kisloti#list>. (дата звернення 19.02.2022). Назва з екрану.

92. Малецька З. В., Давтян Л. Л. Теоретико-експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин для супозиторії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*. 2017. №28. С. 458–464.

93. Зайченко В. С., Рубан О. А. Обґрунтування вибору емульгатору у складі супозиторіїв з індол-3-карбінолом та мелоксикамом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14–15 листопада 2017 р. Вид-во НФаУ, Х 2017. С. 84

94. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з амлодипіном / Ф.А. Зедан та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2013. №1(76). С. 63–66.

95. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм: навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський та ін. Харків: ТОВ «Друкарня Мадрид», 2020. 279 с.

96. Witepsol. Hard fat for suppositories and ovules [Електронний ресурс] // IOI Oleochemical. Режим доступу: https://www.ioioleo.de/wp-content/uploads/2020/03/IOI_Oleo_Pharma_WITEPSOL.pdf (дата звернення 17.02.2022). Назва з екрану.

97. Witepsol. Fatty bases for suppositories [Електронний ресурс] // Cremer Health. Compliant with nature. Режим доступу: <https://www.pharmacompass.com/pAssets/pdf/edqm/application/witepsol.pdf> (дата звернення 18.02.2022). Назва з екрану.

98. Suppocire. Products [Електронний ресурс] // Gattefosse. Режим доступу: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals-products/suppocire-aml> (дата звернення 18.02.2022). Назва з екрану.

99. Редькіна Є. А. Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегатної дії з клопідогрелем: дис. ... кан-та фармц. наук: 15.00.01/Запорізький державний медичний університет. Х., 2020. 175 с.

100. Screening of Suppository bases for Rectal delivery of Carbamazepine / V. D. Havaladar et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2017. Vol. 10(8). P. 2697–2703.

101. D'souza A. A., Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert opinion on drug delivery*. 2013. №13(9). P. 1257–1275.

102. Watson J., Cogan L. Pharmacy practice. Suppositories and pessaries / Elsevier. 6th edition. Edinburgh. 2020. 488 p.

103. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студентів вищ. навч.фарм.закладу(фармац. ф-тів) / Є.В.Гладух, О.А.Рубан, І.В.Сайко [та ін.] за ред. Є.В.Гладуха В.І.Чуєшова.- Вид.2-ге, випр. та доповн.Х. НФаУ: Новий Світ 2000. 2019. 526 с.

104. Тверда емульсія: пат. 84025 України: МПК A23D9/00, A61K8/92, A61K9/10. № u 201303963; заявл. 01.04.2013; опубл. 10.10.2013, Бюл. № 19.

105. Рухмакова О. А., Ярних Т. Г., Ланцберг Н. Г. Вибір оптимального складу супозиторної основи з використанням дисперсійного аналізу. *Фармаком*. 2014. №4. С. 56–61.

106. Спосіб одержання твердої емульсії: пат. 83223 України: МПК A23D9/00, A61K8/04, A61K9/10. № u 201303964; заявл. 01.04.2013; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16.

107. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. №1. С. 35–38.

108. Кудрик, Б. Т., Тихонов О. І. Розроблення твердої лікарської форми-супозиторіїв з пергою та вивчення їхніх фізико-хімічних і технологічних властивостей. *Фармацевтичний журнал*. 2014. №2. С. 69–76.

109. Дегтярьова К. О., Герасимова І. В., Опрошанська Т. В. Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв на основі ліпофільного екстракту з вичавок гарбуза. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. №2(46). С. 14–18.

110. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Основа для супозиторіїв: патент №124999 України на винахід, № заявки а202004405; заявл. 15.07.2020; опубл. 22.12.2021, бюл. №51.

111. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Розробка емульсійних основ зі сорбітан олеатом та сорбітан моностеаратом. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 11 (51). С. 42–47.

112. Степанова О. Є., Посулько Д. В., Базєєв Р. Є. Енергоефективний спосіб та установка для підготовки основи при одержанні супозиторіїв. *Енергія. Бізнес. Комфорт*: матеріали науково-практичної конференції, 26 грудня 2018 р. Одеса: ОНАХТ, 2018. С. 14–16.

113. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

114. Толочко К. В., Ярних Т. Г., Чушенко В. М. Біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв для лікування простатитів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 1–2. С. 4–6.

115. Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П. Особливості вибору емульгаторів при створенні нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13 жовтня 2017 р. Харків. НФаУ. 2017. С.96–98.

116. Conrad P. K., Damitz R., Chauhan A. Relating emulsion stability to interfacial properties for pharmaceutical emulsions stabilized by Pluronic F68 surfactant. *International journal of pharmaceutics*. 2017. Vol. 521(1–2). P. 8–18.

117. Kale S. N., Sharada L. D. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2017. Vol. 8(1). P. 39.

118. Akbari S., Nour A. H. Emulsion types, stability mechanisms and rheology: A review. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies*. 2018. Vol. 1(1). P. 14–21.

119. Шпичак О. С. Теоретичні основи виготовлення емульсій. особливості технології емульсій [Електронний ресурс]: [презентація PowerPoint]. Електр. дан. (34 слайда). Х., 2020 р.

120. Instability mechanisms of water-in-oil nanoemulsions with phospholipids: Temporal and morphological structures / J-H. Sommerling et al. *Langmuir*. 2018. Vol. 34(2). P. 572–584.

121. Emulsion separation, classification and stability assessment / F. Marium et al. *RADS Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 2(2). P. 56–62.

122. Sarkar D. K. Pharmaceutical emulsions: a drug developer's toolbag. John Wiley & Sons. 2013. 185 p.

123. Emulsification and emulsion stability / F. Ravera et al. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2021. Vol. 288. P. 102344.

124. Techniques and methods to study functional characteristics of emulsion systems / Y. –T. Hu et al. *Journal of food and drug analysis*. 2017. Vol. 25(1). P. 16–26.

125. Літвінова О. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Визначення критичних параметрів контролю технологічного процесу песаріїв з ацикловіром і ефірними оліями на промисловому підприємстві. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. №3(4). С. 59–64.

126. Pubchem. National library of medicine [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення 19.02.2022). Назва з екрану.

127. Chemaxon. Software solutions and services for chemistry & biology [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://chemaxon.com/> (дата звернення 19.02.2022). Назва з екрану.
128. Revyatsky I. Yu., Pelekh-Bondaruk I. R., Bilous S. B. Modeling of the process of emulsifiers selecting in emulsion medicines and cosmetics. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 139–150.
129. Gadhav A. Determination of hydrophilic-lipophilic balance value. *Int. J. Sci. Res.* 2014. Vol. 3(4). P. 573–575.
130. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Авторське право на твір - науковий твір "Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу", № 99181 від 17.08.2020
131. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу: метод. рек. Харків, 2021. – 41 с. (Протокол ЕПК «Фармація» № 2 від 24.03.2021 р.).
132. Salova V. G., Kozlova Zh. M., Odintsova E. B. Development of the Optimal Diphilic Emulsion Compositions for Phytoextract Suppositories. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019. Vol. 52(12). P. 996–1000.
133. Rheological Behavior of Sodium Valproate Suppositories / T. Alexandrina et al. *Acta Medica Marisiensis*. 2011. Vol. 57(2). P. 125–128.
134. Допоміжні хімічні речовини [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студентів спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» / А. А. Остапенко, О. М. Мовчанюк, – Київ : КІП ім. Ігоря Сікорського, 2022. – 113 с.
135. Self microemulsifying drug delivery system / J. B. Shukla et al. *Pharma Science Monitor*. 2010. Vol.1(2). P. 13–33.
136. Revathi S., Raju M. D. Self-emulsifying drug delivery system: A review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012. Vol.2. P. 89–107.
137. Pessoa, A., Vitolo, M. & Long, P.F., 2022. Pharmaceutical Biotechnology: A Focus on Industrial Application, Boca Raton, FL: CRC Press. 400 p.

138. Docetaxel-loaded thermosensitive liquid suppository: optimization of rheological properties / W. H. Yeo et al. *Archives of pharmacal research*. 2013. Vol. 36(12). P. 1480–1486.

139. A novel in-situ-gelling liquid suppository for site-targeting delivery of anti-colorectal cancer drugs / L. Hong-Ru, et al. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2012. Vol. 23(6). P. 807–822.

140. Development and characterization of a novel mucoadhesive sol-gel suppository of sumatriptan: design, optimization, in vitro and ex vivo evaluation for rectal drug delivery / S. Salatin et al. *Therapeutic Delivery*. 2022. Vol. 13(2). P. 95–108.

141. Agrawal P. Significance of polymers in drug delivery system. *J Pharmacovigil*. 2014. Vol. 3(1). P.1000e127.

142. Torchilin V. P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *Journal of controlled release*. 2001. Vol. 73(2-3). P. 137–172.

143. Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology: Materials, Process Development and Drug Delivery Strategies / A. K. Nayak et al. Elsevier Science, 2021. 554 p.

144. Ковалевская И.В., Борко Е.А Перспективы использования альгинатов как вспомогательных веществ в производстве суппозиторияев. *Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии*. 2019. 1(85). С. 47–49.

145. Formulation and Evaluation of Hydroxypropylmethylcellulose-dicyclomine Microsponges for Colon Targeted Drug Delivery: In Vitro and In Vivo Evaluation / M. Sher et al. *Current Drug Delivery*. 2022. Vol. 19(6). P. 686–696.

146. Yahagi R., Machida Y., Onishi H. Mucoadhesive suppositories of ramosetron hydrochloride utilizing Carbopol®. *International journal of pharmaceutics*. 2000. Vol. 193(2). P. 205–212.

147. Bedse A., Mahajan H., Dhamane S. Formulation of oxybutynin chloride microparticle-loaded suppositories: in vitro characterization and in vivo pharmacokinetic study. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 8(1). P. 1–14.

148. Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв і песаріїв : метод. рек. / Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Ю. В. Левачкова. – Х. : НФаУ, 2018. – 31 с.

149. Гриценко В. І. Методологія створення ректальних лікарських засобів для лікування захворювань передміхурової залози. *Clinical Pharmacy*. 2014. Vol. 18(3). P. 47–51.

150. Rossi M., Bertone S. Drug Development: Principles, Methodology and Emerging Challenges. Nova Science Publishers, Incorporated, 2013. 74 p.

151. Громовик Б. П., Гадяк І. В. Досвід використання у фармацевтичних дослідженнях діаграми Ісікави та приклад її авторської реалізації. *Управління якістю в фармацевтичній галузі: матеріали XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р.* – Х.: НФаУ, 2020. С.35–36.

152. Лебединець В. О., Коваленко С. М. Оцінювання, аналізування та управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві. *Управління економікою та забезпечення якості в фармацевтичній галузі*. 2011. № 6(20). С. 10–15.

153. Борко Є. А., Ковалевська І. В. Побудова алгоритму наукового дослідження по фармацевтичній розробці нового лікарського засобу із діосміном та гесперидином. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.)*, Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 90–91

154. Нікітюк В. Г., Шакіна Т. М. Ризик-орієнтований підхід до валідації технологічного процесу. *Вісник фармацевтичної галузі*. 2020. № 2(100). С. 50–58.

155. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2011. 3311 p.

156. British Pharmacopoeia. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmacopoeia.com/howto-use-the-bp>. (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

157. Діосмін. Реєстраційний номер UA/4319/01/01 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=17302> (дата звернення 20.02.2022). Назва з екрану.

158. Diosmin. PubChem CID 5281613. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281613> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

159. Гесперидин. Реєстраційний номер UA/14549/01/01 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://medicamentus.com/uk/info/2715-gesperidin> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

160. Hesperidin. PubChem CID 10621. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10621> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

161. Japanese Pharmacopoeia. 15th ed. Tokyo, 2011. 1778 p.

162. Бензокаїн. Реєстраційний номер UA/12132/01/01. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://medicamentus.com/ru/info/1409-benzokain> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

163. Benzocaine. PubChem CID 2337. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2337> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

164. Лідокаїну гідрохлорид. Реєстраційний номер UA/1219/01/01. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=34403> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

165. Lidocaine hydrochloride. PubChem CID 3676. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

166. Тримекаїну гідрохлорид. Реєстраційний номер UA/14185/01/01. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=34864> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

167. Trimecaine hydrochloride. PubChem CID 12028. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12028> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

168. USP-NF. The United States Pharmacopoeia. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.uspnf.com/> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

169. Rectal drug delivery with lipid excipients. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/03/Brochure_Rectal-drug-delivery-with-lipid-excipients_-_2018.pdf (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

170. Water, PubChem CID 962 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/962> (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

171. Pharmaceutical Alginates Product Selection Guide. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.pharma.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/nutrition-health/general/pharmaceuticals/documents/Download_Alginates%20Selection%20Guide.pdf. (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

172. Sodium alginate, PubChem CID 9625102882. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5102882>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

173. Hydroxypropylmethylcellulose, PubChem CID 57503849. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57503849>. (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

174. MONTANOV™ L. Green versatile O/W emulsifier for a wide range of textures. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.seppic.com/en/montanov-l>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

175. Sorbitan monostearate, PubChem CID 16218600. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16218600>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

176. MONTANOV™ 202. Bioinspired O/W emulsifier for visible benefits. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.seppic.com/en/montanov-202> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

177. Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate, PubChem CID 5284448. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284448>. (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

178. Stearyl alcohol, PubChem CID 8221 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8221>. (дата звернення 21.02.2022). Назва з екрану.

180. EASYNOV™. Cold processed emulsifier for classical W/O & GELTRAP™ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.seppic.com/en/easynov> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

181. Glyceryl stearate citrate, PubChem CID 10437086 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10437086>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

182. Лікарський засіб «Димексид». Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=10398D049F0ACBEDC225848D00272C5A>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

183. Dimethyl sulfoxide, PubChem CID 679 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/679> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

184. Calcium stearate, PubChem CID 15324 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15324> дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

185. Methylparaben, PubChem CID 7456 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7456> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

186. Propylparaben, PubChem CID 7175 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7175> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

187. Leucidal® SF Max. Technical summary [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://activemicrotechnologies.com/product/leucidal-sf-max/>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

188. Euxyl™ ре 9010. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ashland.com/industries/personal-and-home-care/skin-and-sun-care/euxyl-re-9010-preservative>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

189. Recent advances in novel topical drug delivery system / D. Bhowmik. *The Pharma Innovation*. 2012. Vol. 1(9). P. 12–31.

190. The study of macro- and micro-elemental composition of plant raw materials of *Albugo* and *Filipendula hexapetala* / S. V. Maliuvanchuk et al. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65(4). P. 38–45.

191. Зайченко В. С. Розробка складу та технології комбінованих ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом: дис. ... кан-та фармц. наук: 14.03.05/НФаУ. Х., 2019. 203 с.

192. Біліченко О. В., Тихонов О. І. Вивчення оптимального складу та фізико-хімічних властивостей супозиторіїв «Ліпропрост». *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 1. С. 94–100.

193. Кутя В. М. Аналіз методів і засобів контролю дисперсності емульсій. *Вісник інженерної академії України*. 2013. № 3–4. С. 242–247.

194. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

195. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components / Y. Maslii et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25(21). P. 5018–5034.

196. Tawongsa W., Abdelmoula A. Rheological categorization and quality of Large-scale marketable mayonnaise using back. *African Journal of Food Science Research*. 2014. Vol. 2(3). P. 2–4.

197. Mucoadhesive drug delivery systems / R. Shaikh et al. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011. Vol. 3. P. 89–100.

198. Stable Micro Systems. Texture Analysis in action: the TTC Spreadability Rig. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://textureanalysisprofessionals.blogspot.com/2014/08/texture-analysis-in-action-ttc.html>. (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

199. Özgüney I., Kardhiqi A. Properties of bioadhesive ketoprofen liquid suppositories: preparation, determination of gelation temperature, viscosity studies and evaluation of mechanical properties using texture analyzer by 4× 4 factorial design. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014. Vol. 19(8). P. 968–975.

200. Створення комбінованих песаріїв з флуконазолом і олією амаранту для лікування вагінального кандидозу / В. Чушенко та ін. *News of Pharmacy*. 2020. Vol. 2(100). P. 25–30.

201. Салова В. Г., Козлова Ж. М., Одинцова Е. Б. Разработка оптимального состава дифильных композиций эмульсионного типа для суппозиторий с фитоэкстрактами. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. Т. 52, №. 12. С. 34–38.

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

203. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв/ Є. А. Редькіна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2. С. 185–189.

204. In-vitro and in-vivo availability of mebeverine hydrochloride suppositories / B. N. Al-Dossary et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2006. Vol. 74(1). P. 31–51.

205. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин / Н. В. Добреля та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. №2. С. 95–100.

206. Protecting animals and enabling research in the European Union: An overview of development and implementation of directive 2010/63/EU / I. A. Olsson et al. *ILAR journal*. 2017. Vol. 57(3). P. 347–357.

207. Кононенко Н. М., Реньова І. М. Вплив супозиторії на основі діосміну на судинно-тканинну проникність шкіри щурів. *Scientific Collection «InterConf»* - 57. the Proceedings of the 4 th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research» (Hamburg May 18–19 2021), Busse Verlag GmbH. P. 487-491.

208. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. К. : Авиценна, 2002. 528 с.

209. Formulation, evaluation and anti-hemorrhoidal activity of suppositories containing moringa oleifera lam. seed oil / С. Y. Isimi et al. *ACTA Pharmaceutica Scientia*. 2021. Vol. 59 (1). P. 113–131.

210. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670, Київ, 2001.

211. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin / Ye. Borko. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2022. Vol. 1(35). P. 14–21.

212. Borko, Ye. A., Kovalevska I. V., Grudko V. O. A study of benzocaine quantitative content in rectal suppositories of diphillic type using UV spectroscopy. *Youth Pharmacy Science* : матеріали І Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27–29 квіт. 2021 р. – Харків : НФаУ, 2021. – С. 48-49.

213. Chem-bioinformatics software for the next generation of scientists. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://chemaxon.com/> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

214. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

215. Компендіум – лікарські препарати. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 21.02.2022). Назва з екрану.

216. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Дослідження ступеня узгодженості думок експертів щодо органолептичних показників ректальних супозиторіїв.

Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020 р. 134–135.

217. Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт з дисципліни "Інтелектуальні системи підтримки прийняття проектних рішень" для студентів напряму підготовки 6.050101 "Комп'ютерні науки" (всіх форм навчання) / Т.О. Колпакова. – Запоріжжя: ЗНТУ, 2016. – 33 с.

218. Parmar A., Shweta S. Engineering design and mechanistic mathematical models: standpoint on cutting edge drug delivery. *Trac Trends in Analytical Chemistry*. – 2018. V. 100. P. 15–35.

219. Германюк Т. А., Івко Т. І. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку: теорія та практика. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 2. С. 493–497.

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

221. Маркетинг лікарських препаратів у контексті державного регулювання фармацевтичного ринку / Н. В. Кузьминчук та ін. *Центральноукраїнський науковий вісник. Економічні науки*. 2020. №5(38). С. 190–196.

222. Лихолат С. М., Задоріжна І. М. Вплив бренду на поведінку споживачів в умовах COVID-19. *Економіка та суспільство*. 2021. № 26. С. 1–6.

223. Classifications and clinical assessment of haemorrhoids: the proctologist's corner / A. Picciariello et al. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2021. Vol. 16(1). P. 10–16.

224. Борко Є.А., Ковалевська І. В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. «NEW ECONOMICS – 2019»: матеріали міжнародного наукового форуму (м. Київ, 14–15 листопада 2019 р.): в 2-х томах. Т. 2; НАН України, Ін-т економіки пром-сті. Київ, 2019. с. 44–46

225. Борко Є. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *Вісник економічної науки України*. 2019. №2(37). С. 137–142.
226. Rectal route in the 21st Century to treat children / J. Vincent et al. *Advanced drug delivery reviews*. 2014. V.73. P.34–49.
227. Muaadh A. Mohamed Ali. A Review on Bi-layered Suppositories. *European Journal of Scientific Research*. 2017. Vol. 146(1). P. 45–54.
228. Jacobs D. O. Hemorrhoids: what are the options in 2018? *Current opinion in gastroenterology*. 2018. Vol. 34(1). P. 46–49.
229. Derkach T. M., Homenko V. G. Essential and toxic microelements in the medicinal remedy Hyperichiherba by different producers. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018. Vol. 11(2). P. 466–474.
230. An improved experimental model improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation / M. Azeemuddin. *International Scholarly Research Notices*. 2014. Vol.2014. P. 1–7.
231. The role of macro-elements in the human body / B. Lakatos et al. *Orvosi hetilap*. 2006. Vol. 147(20). P. 925–930.
232. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review / A. Godswill et al. *International Journal of Food Sciences*. 2020. Vol. 3(1). P. 1–32.
233. Rahman Z., Ved P. S. The relative impact of toxic heavy metals (THMs)(arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environmental monitoring and assessment*. 2019. Vol. 191(7). P. 1–21.
234. Copper in the human organism / M. Angelova et al. *Trakia journal of sciences*. 2011. Vol. 9(1). P. 88–98.
235. Генік С. М. Кремній – природний ключ до здоров'я. *Галицький лікарський вісник*. 2014. Т.24. №4. С. 116–118.
236. Нетюхайло Л. Г., Філатова В. Л., Філатова О. В. Водно-сольовий обмін (Частина 1). *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. №1. С. 32–37.

237. Чобей С. М. Використання біофлавоноїдів у комплексному лікуванні геморою. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2015. Т.1 №51. С. 173–177
238. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. №2. С. 79–86.
239. Кузьмин В. С., Чернышев В. В., Лутцева А. И. Рентгеновская порошковая дифрактометрия: контроль качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018. №8(3). С. 158–161.
240. Sharma K., Neelima M. Yong R. L. Extraction, characterization and biological activity of citrus flavonoids. *Reviews in Chemical Engineering*. 2019. Vol. 35(2). P. 265–284.
241. Gerbina, N. A. The study of crystallographic and thermogravimetric characteristics of rectal suppositories with diacamph. *Вісник фармації*. 2014. Vol. 4. P. 35–38.
242. Ковалевська І. В., Борко Є. А. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей біофлавоноїдів діосміну та гесперидину. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2019. – С. 129–130.
243. An overview of excipients classification and their use in pharmaceuticals / С. К. Ozkan et al. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2021. Vol. 17(3). P. 360–374.
244. Ковалевська І. В., Рубан О.А. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей тіоктової кислоти. *Фармацевтичний журнал*. 2016. №6. С. 71–78.
245. Шохин И. Е., Раменская Г. В. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования. *Биомедицина*. 2011. №2. С. 35–40.
246. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO / J. Galvao et al. *The FASEB Journal*. 2014. Vol. 28(3). P. 1317–1330.

247. Arora D., Khurana B. Computer-Aided Biopharmaceutical Characterization: Gastrointestinal Absorption Simulation and In Silico Computational Modeling. Computer Aided Pharmaceutics and Drug Delivery. Springer, Singapore, 2022. 189–215.

248. Колб Ю. І., Конечна Р. Т., Новіков В. П. Прогнозування біологічної активності та «drug-like» сполук родини Ranunculaceae як пошук нових ефективних діючих речовин. *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: технічні науки*. 2018. Т. 29(68). №6. С. 70–76.

249. Revisiting the General Solubility Equation: In Silico Prediction of Aqueous Solubility Incorporating the Effect of Topographical Polar Surface Area / J. Ali et al. *Journal of chemical information and modeling*. 2012. Vol.52(2). P. 420–428.

250. Influence of molecular flexibility and polar surface area metrics on oral bioavailability in the rat / J. J. Lu et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. Vol. 47(24). P. 6104–6107.

251. Sustained Release Bioadhesive Suppository Formulation for Systemic Delivery of Ornidazole: In-silico Docking Study / R. Dush et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019. Vol. 53(4). P. 581–586.

252. Pagay S. N., Poust R. I., Colaizzi J. L. Influence of vehicle dielectric properties on acetaminophen bioavailability from polyethylene glycol suppositories. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1974. Vol. 63. №. 1. – P. 44–47.

253. Методичні вказівки до самостійної роботи та практичних і лабораторних занять для студентів технологічних спеціальностей денної та заочної форми навчання з курсу «Поверхневі явища і дисперсні системи. Частина 1/ Укл.: В.В. Герасимов, В.С. Проценко, Д.А. Сухомлин. – Дніпропетровськ: ДВНЗ УДХТУ, 2012. – 44 с.

254. Tolmetin sodium-loaded thermosensitive mucoadhesive liquid suppositories for rectal delivery; strategy to overcome oral delivery drawbacks / M. A. Akl. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2019. Vol. 45 (2). P. 252–264.

255. Self-microemulsifying suppository formulation of beta-artemether / D. Gugulothu. *AAPS PharmSciTech*. 2010. Vol. 11(3). P. 1179–1184.

256. Kovalevska I. V., Borko Ye. A., Poluiian S. M. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 1. P. 17–22.

257. Кононенко, Н. М., Реньова І. М., Борко Є. А. Перспективи створення супозиторіїв на основі діоміну для лікування геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. – Х.: НФаУ, 2019. –Т. 2. – С. 148-149.

258. Shunichi N., Yoshihito K., Takashi U. Studies on pharmaceutical drug design for suppositories. I Effect of physic-chemical properties of surfactants and polymers on emulsion-type bases. *Chem. pharm. bull.* 1982. Vol. 30(8). P. 2900–2905.

259. Shunichi N., Yoshihito K., Takashi U. Studies on pharmaceutical drug design for suppositories. II Rheological properties of emulsion-type suppositories bases. *Chem. pharm. bull.* 1982. Vol. 30(8). P. 2906–2911.

260. Liao Y., Dirk L. A literature review on mechanisms and models for the coalescence process of fluid particles. *Chemical Engineering Science*. 2010. Vol. 65(10). P. 2851–2864.

261. Ковалевська, І. В., Борко Є. А. Вивчення фізико-хімічних показників зразків супозиторіїв при розробці ректальних лікарських засобів. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. присвяченої 25-річчю кафедри, м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 133–134.

262. Borko Ye. A., Ruban O.A., Kovalevska I.V. Development bases of suppositories for treatment anorectal diseases. *Science and Practice: Abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, November 15, 2019. Lithuania, 2019. P. 31.

263. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Аналіз показників твердості та адгезії у ректальних супозиторіях дифільного типу з діосміном та гесперидином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю

Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р.
редкол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 60–61

264. New Formulation and Evaluation of Camptothecin Encapsulated and/or Dispersed Suppository / S. Fatmi et al. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 21(9). P. 1183–1190.

265. Singh S., Bajpai M., Mishra P. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): an emerging dosage form to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2020. Vol. 37(4). P. 305–329.

266. Борко Є.А, Ковалевська І.В. Вибір співвідношення емульгаторів у складі ректальних супозиторіїв дифільного типу. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м.Харків, 26листопад 2020 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2020. С.112.

267. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 74–78.

268. Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных супозиторий / И. М. Олейник и др. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 31–35.

ДОДАТКИ

Додаток А.1

Приклади деяких сучасних гідрофобних супозиторних основ

Назва		Склад	t плавлення, °C	Гідроксильне число, мг КОН/г	В'язкість при 20°C, mPa·s
1		2	3	4	5
Witepsol	Witepsol H 35	Суміш гліцеридів жирних кислот	33,5–35,5	макс. 3	≈ 55–65
	Witepsol H 37		36,0–38,0		≈ 61–68
	Witepsol W 35		35,5–37,5	25–35	≈ 59–65
	Witepsol E 76		37,0–9,0	30–40	≈ 70–85
	Witepsol E 75	Гідрогенізовані коко-гліцериди, бджолиний віск	≈ 38,0	макс. 15	≈ 65–70
Suppocire	Suppocire AGP	Суміш твердого жиру із гліцерина моностеаратом та ланоліном	34.5–37.5	40–50	≈ 50–55
	Suppocire A	Суміш гліцеридів жирних кислот (C10-18) із переважанням фракції тригліцеридів	34–38	20–30	≈ 65–68
	Suppocire AM		34–38	<10	≈ 65–75
	Suppocire AML		34–38		≈ 65–70
	Suppocire BM		35–39		≈ 45–55
	Suppocire CM		35,6–39,6		≈ 40–55

Продовж. дод. А.1

1		2	3	4	5
	Suppocire AS2	Суміш гліцеридів жирних кислот (C10-18) із переважанням фракції тригліцеридів	34 – 38	15–25	≈ 45–55
	Suppocire NAS 50		33.5–35.5	40–50	≈ 45–48
Suppocire	Suppocire AP	Суміш тригліцеридів жирних кислот та моно та диефірів ПГ насичених жирних кислот	33–35	30–60	≈ 40–50
	Suppocire BS2X	Суміш гліцеридів жирних кислот (C10-18) з переважанням фракції тригліцеридів та полісорбату 65	35–39	15–25	≈ 75
	Suppocire CS2X		38–40		≈ 75
Supporinum-M		Суміш гідрогенізованого льняного масла та емульгатора Т-2	34–36	≈ 15–20	≈ 65–70
Бутироль		Гідрогенізовані жири (ГЖ) 50 частин, парафіну – 20 частин, масла какао – 30 частин	36 °С	≈ 25–35	≈ 90
Ертикоат (Erticoat) Н-340		Отримують шляхом фракціонування і гідрогенізації пальмоядрової і соєвої олій	35–37°С	≈ 40–50	≈ 85–95
Novata PKS-37		Суміш гліцеридів жирних кислот (C10-18)	36,0–37,5	≈ 20–30	≈ 65–75
Ovucire	Ovucire WL 3264	Суміш гліцеридів жирних кислот (C10-18) з переважанням фракції тригліцеридів та естерів поліетиленалкану	31.5–33.0	60–70	≈ 90–110
	Ovucire 3460		32–35	40–60	≈ 100–120

Додаток А.2

Приклади деяких сучасних гідрофільних супозиторних основ

Назва	Т плав, °С	Гідроксильне число, мг КОН/г	В'язкість при 20°C, mPa·s
Polyglykol 400 (PEG-8)	4–8	267–295	112–124
Polyglykol 1000 (PEG-20)	35–40	107–118	24–28
Lanogen 1500 (Polyglykol 1500 и Polyglykol 300 1:1)	37–41	212–239	18–25
Polyglykol 1500 PS (PEG-32)	44–48	70–80	36–42
Polyglykol 4000 PS (PEG-90)	53–58	25–30	114–142

Додаток А.3

Приклади дифільної основи Emulsogel

Назва	Склад	Т плав, °C	Гідроксильне число, мг KOH/г	В'язкість при 20°C, mPa·s
Emulsogel №1	Масло какао – 15,0; ПЕО-400 – 15,0; Емульсійний воск – 5,0; ПЕО-1500 до 100,0.	≈ 36,5	≈ 120	≈ 65–70
Emulsogel №2	Твердий жир – 17,5; Твін-80 – 0,5; ПЕО-400 – 16,0; ПЕО-1500 та ПЕО -4000 (1:1) – до 100,0	≈ 36,2	≈ 150	≈ 70–72
Emulsogel №3	Гідрогенізована соняшникова оля – 4,5; Твін-80 – 0,5; ПЕО-400 – 17,0; ПЕО – 4000 до 100,0.	≈ 36,0	≈ 110	≈ 68–72

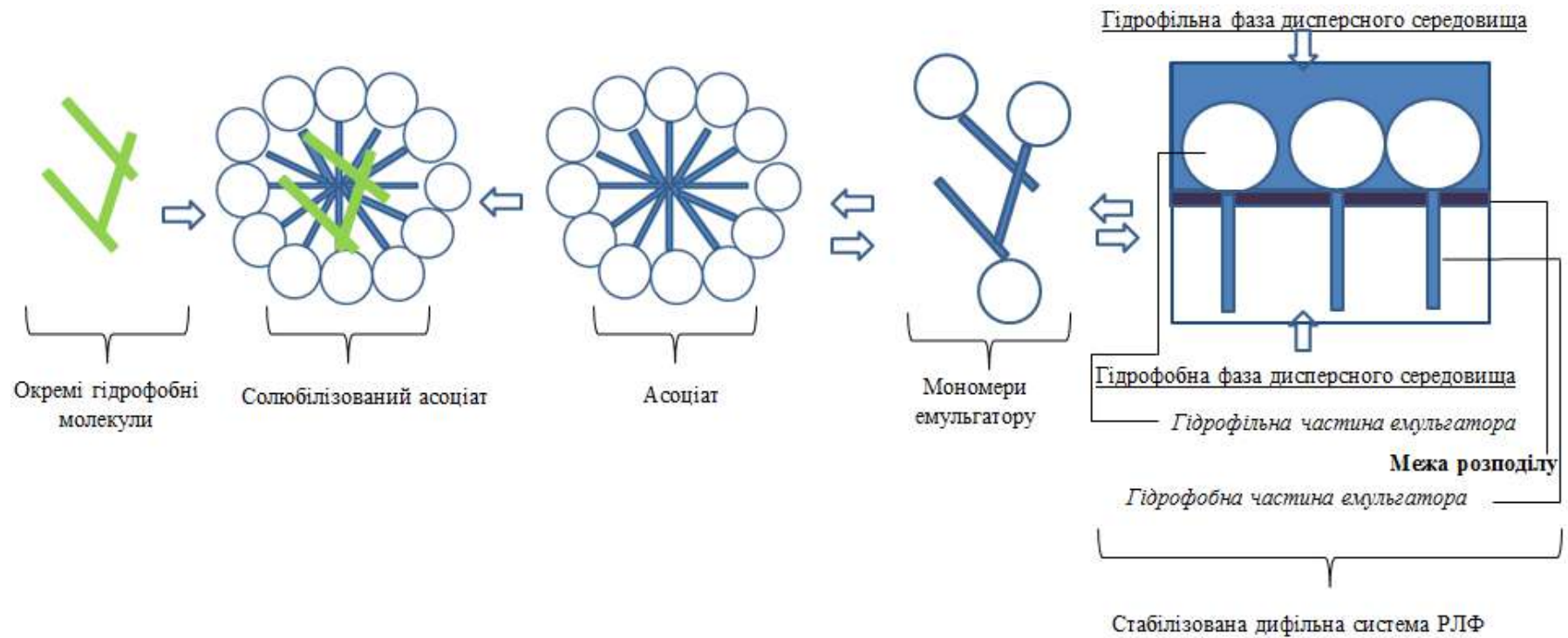
Додаток А.4

Класифікація емульгаторів

№	Класифікуючи ознаки			Приклади емульгаторів
1	За типом емульсії	Емульгатори першого роду (Прямі емульсії м/в)		Похідні складних захищених колоїдів (білки); Довголанцюгові гідрофільні сполуки полярно-неполярного типу (Sabowax).
		Емульгатори другого роду (Зворотні емульсії в/м)		Жирні кислоти, жирні спирти, стерини (Твін-80, Montanov-L, Montanov-68).
2	За способом отримання	Синтетичні та напівсинтетичні		Метилцелюлоза, поліетиленоксид, Т-2, твіни, спени.
2	За способом отримання	Природні	Тваринного походження	Желатин, білки.
			Рослинного походження	Альгінати, камеді, полісахариди.
			Мікробного походження	Аубазидан, ксантан.
3	За хімічною природою	Високомолекулярні речовини		Полівініловий спирт, полісахариди, желатин
		Неорганічні речовини		Аеросил, бентоніт.
		Низькомолекулярні речовини	Неіоногенні	Твін-80, емульгатор Т-2, синтетичні спирти жирних монокомпонентних фракцій.
			Аніонні	Солі вищих жирних кислот, сульфоефіри вищих жирних кислот (натрію лаурил-сульфат), камеді.
			Катіонні	Бензалконій хлорид, цитилпіридиній хлорид, дистеарилдимоній хлорид.
			Амфотерні	Бетаїн, лецитин, казеїн.

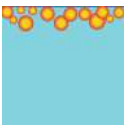
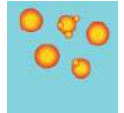
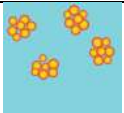
Додаток А.5

Процес стабілізації дифільного середовища емульгатором

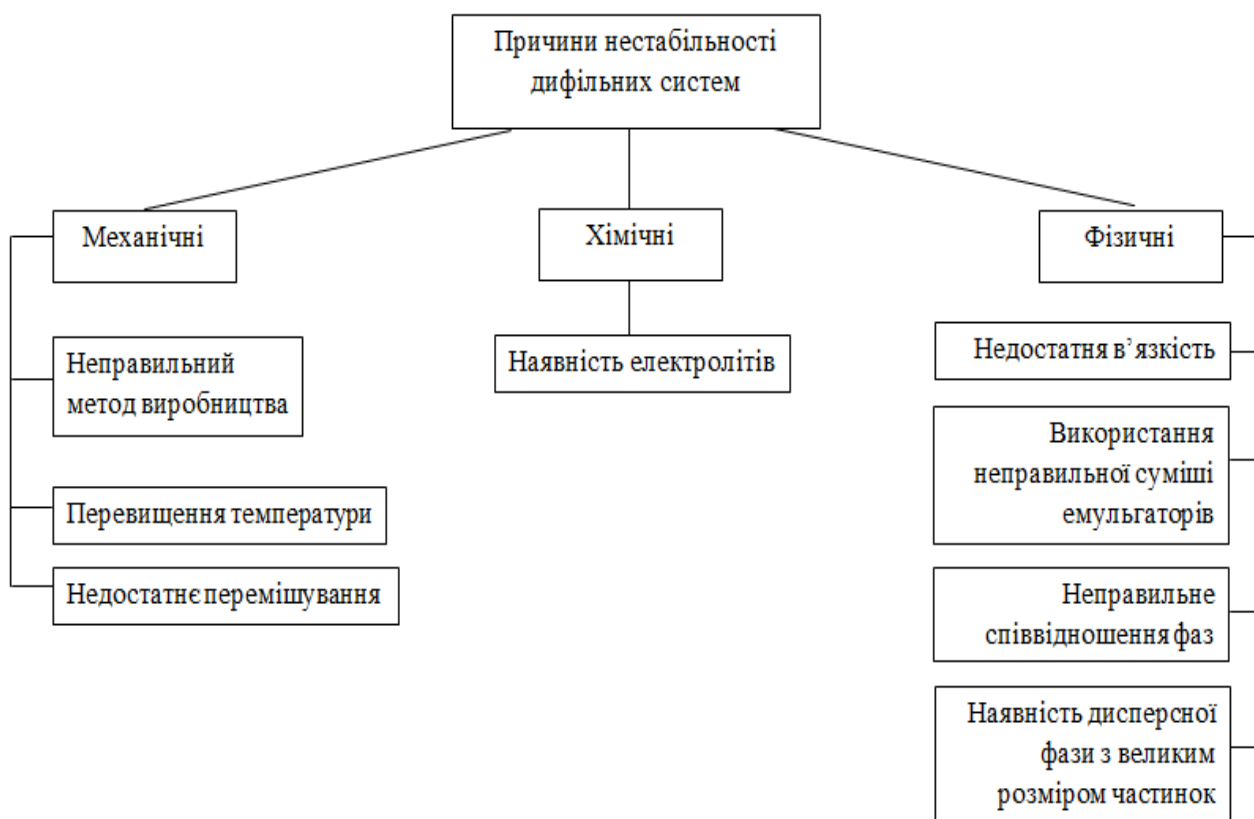


Додаток А.6

Можливі нестабільності дифільної системи у РЛФ

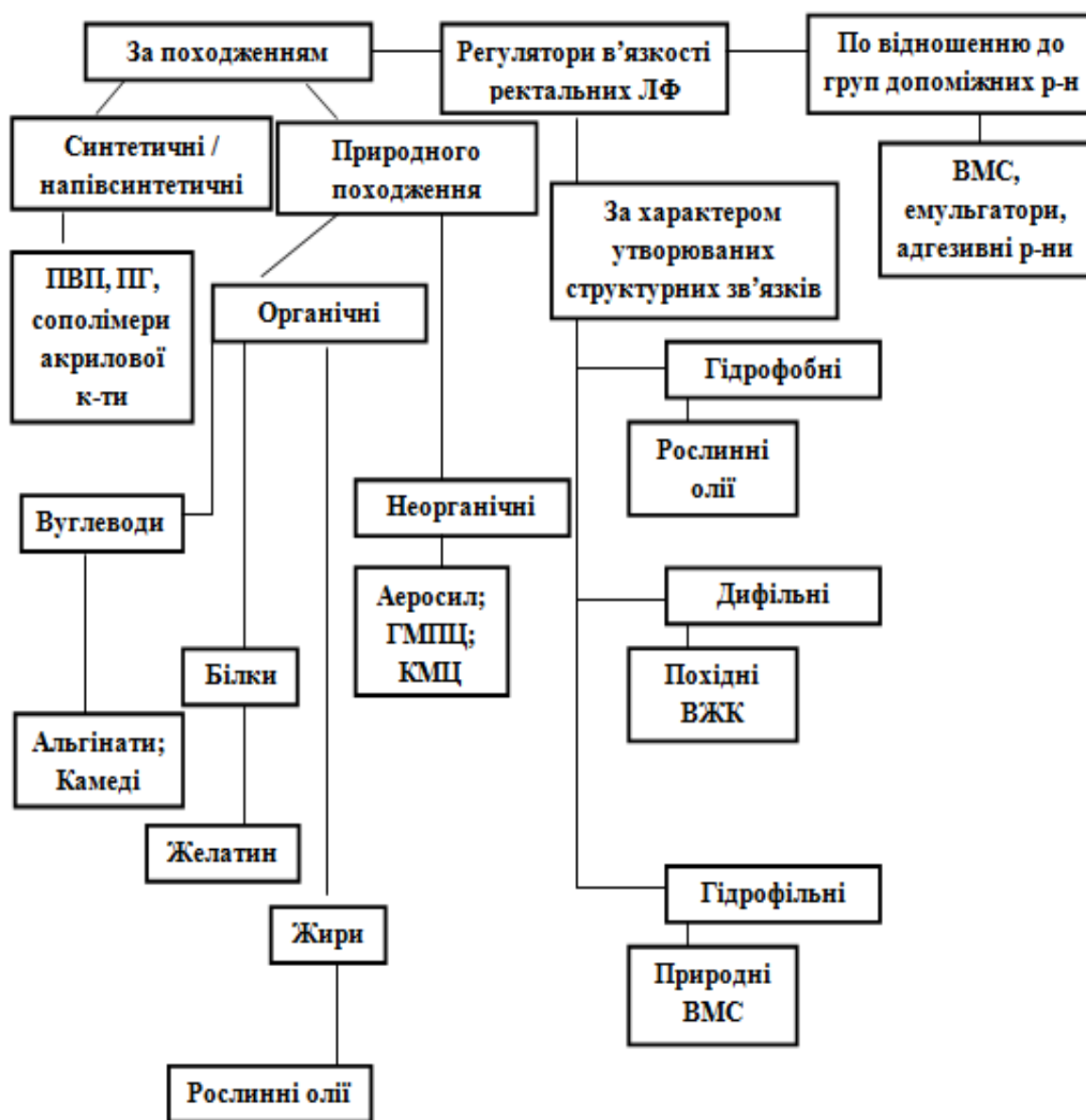
№	Графічне зображення	Назва	Характеристика	Прояв негативних наслідків для ректальних супозиторіїв
1		<i>Розшарування</i>	Даний тип нестабільності у ректальних лікарських формах може проявлятися через різницю у щільності між дисперсними середовищами. Це може призводити до об'ємної сепарації під силою тяжіння.	- Нерівномірна абсорбція на слизовій оболонці аноректальної зони; - Зменшення показників твердості готової ЛФ; - Збільшення часу розчинення (розпадання) ЛФ; - Змінення діапазону температури плавлення; - Збільшення часу повної деформації.
2		<i>Седиментація</i>	Через різницю у щільності середовищ можливе осадження дисперсної фази у дисперсному середовищі.	- Несвоєчасне проявлення фармакологічного ефекту; - Зменшення показників біодоступності.
3		<i>Порушення пропорційності</i>	Є можливою через властивість до занадто високої розчинності дисперсної фази у схожому до неї за природою походження дисперсному середовищі. Даний фактор є можливим через велику кривизну поверхні крапель меншого розміру, через що відбувається їх швидше осадження на краплі дисперсної системи із більшим розміром.	- Нерівномірна абсорбція на слизовій оболонці аноректальної зони; - Зменшення показників біодоступності.
4		<i>Флокуляція</i>	Відбувається об'єднання крапель гідрофобної фази, без їх руйнування та змішування вмісту.	- Нерівномірна абсорбція на слизовій оболонці аноректальної зони; - Збільшення часу повної деформації.
5		<i>Коалесценція або часткова коалесценція</i>	Є можливим при частковій кристалізації дисперсної фази. При переході частинок із однієї краплі дисперсного середовища у інше гідрофобна фаза може зруйнувати свою структуру і локалізуватися на поверхні.	- Нерівномірна абсорбція на слизовій оболонці аноректальної зони; - Зменшення показників твердості готової ЛФ.

Додаток А.7

Причини виникнення нестабільностей у дифільних системах РЛФ

Додаток А.8

Класифікація регуляторів в'язкості



Додаток А.9

Регулятори в'язкості, що можуть бути використані у технології РЛФ дифільного типу

№	Регулятори в'язкості				Характеристика	
1	2				3	
1	Альгінати				В'язкість при концентрації 1-4%, сПа	Співвідношення G та M блоків
	Альгінат натрію	Protanal	LFR 5/60		300–700	65–75/25–35
			CR 8133		100–300	30–40/60–70
			CR 8223		600–900	30–40/60–70
		Manucol	LB NF		20–100	30–40/60–70
			LD (P)		4–12	30–40/60–70
	Альгінат магнію		Protanal LFMG 5/60		1000–1800	65–75/25–35
	Альгінат пропіленгліколю		Kelcoloid K3B426 (PGA)		1000–1500	30–40/60–70
2	Сополімери акрилової кислоти				В'язкість при концентрації 0,5%, сПа	Відсотковий вміст карбонової к-ти, %
	Карбополи	Гомополімери	Тип А	971P NF		56,0–68,0
				941 NF		

Продовж. дод. А.9

1	2				3		
2	Карбополи	Гомополімери	Тип В	5984 EP	30500 – 39400		56,0 – 68,0
				934P NF	29400 – 39400		
			Тип С	980 NF	40000 – 60000		
				940 NF			
		Сополімери	Тип В	1342 NF	9500 – 26500		52,0 – 62,0
			Тип А	Ultrez 10 NF	45000 – 65000		
				EDT 2020 NF	47000 – 77000		
		3	Змішані ефіри метилцелюлози				В'язкість при концентрації 1 %, сПа
ГПМЦ			SheffCel 60HD4000		4000	2910	
			SheffCel 65HD4000		4000	2906	
			SheffCel 75HD99		99	2208	
			SheffCel 75HD100		100		
			SheffCel 75HD4000		4000		
			SheffCel 75HD15000		15000		
			SheffCel 75HD100000		100000		

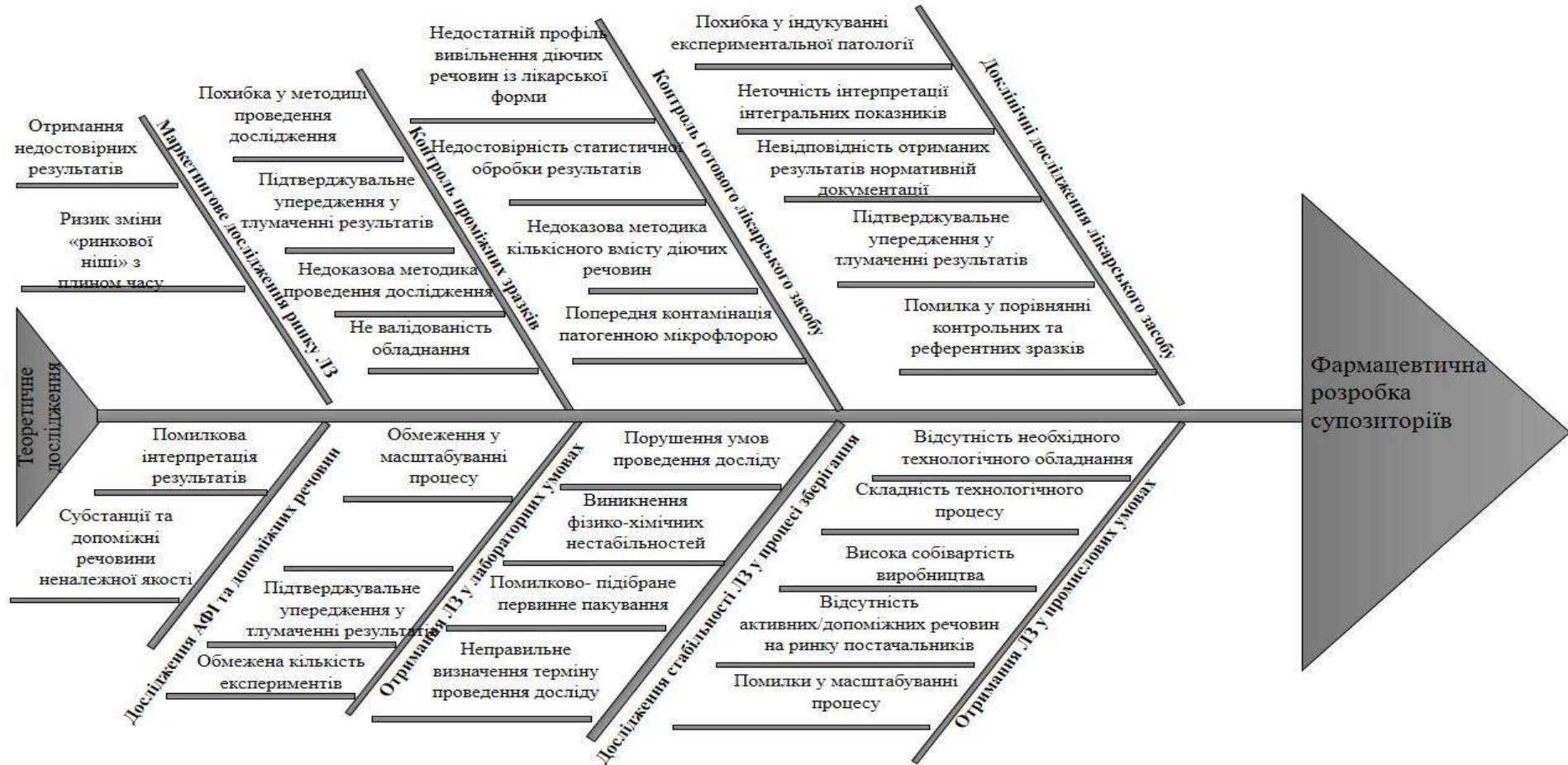
Додаток А.10

Алгоритм фармацевтичної розробки сучасних лікарських засобів



Додаток А.11

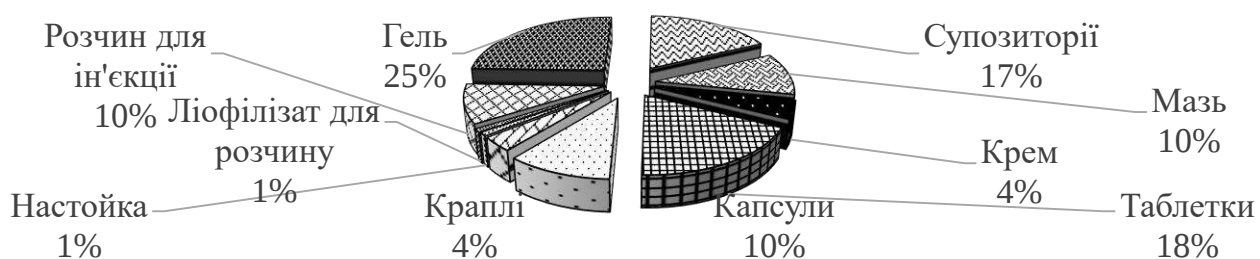
Алгоритм фармацевтичної розробки супозиторіїв ректальних дифільного типу



Додаток А.11

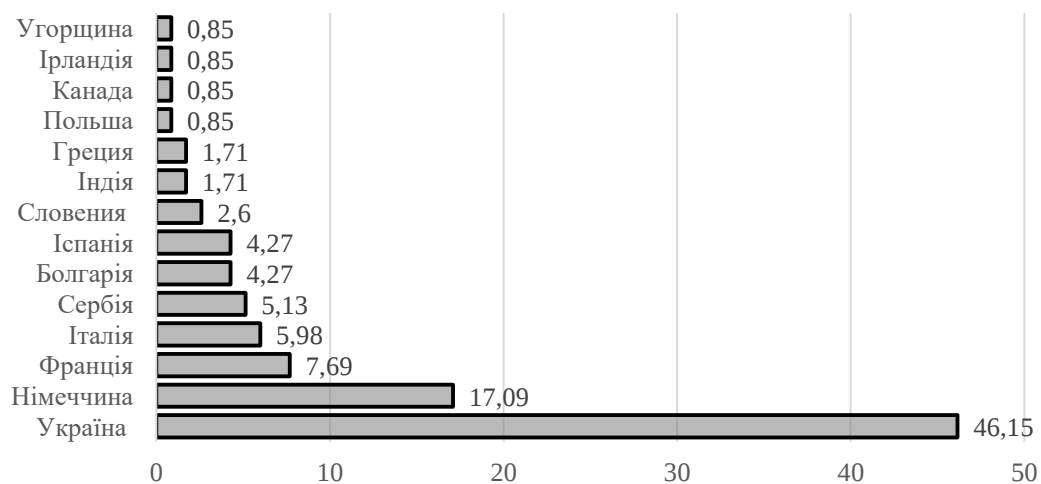
А.11.1

Розподіл досліджуваних препаратів відповідно до типу їх лікарської форми



А.11.2

Розподіл досліджуваних препаратів відповідно до країни-виробника



Додаток А.12

Перелік лікарських засобів у вигляді супозиторіїв для лікування захворювань аноректальної зони згідно ДРЛЗ

№з/п	Група	Назва препарату	Виробник, ЛФ	АФІ	Доза, г	Спосіб застосування	Ціна упаковки, грн			7 днів терапії грн	Порівняння із найдешевшим курсом лікування	Порівняння із найдорожчим курсом лікування
							Мінімум	Середня	Максимум			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	C05AD	Анестезол	Україна Супозиторії №5	Бензокаїн; Вісмута субгалат; Цинку оксид; Ментол	0,1 0,04 0,02 0,004	1 супозиторій 1–2 рази на добу	19,43	22,48	23,20	67,44	+36,36 грн (+216,99%)	-560,76 грн (-931,49%)
2		Новокаїн	Україна Супозиторії №10	Новокаїн	0,1	1 супозиторій 1–2 рази на добу	26,34	29,50	32,90	59,00	+27,92 грн (+189,83%)	-600,28 грн (-1064,7%)
3		Гемопрокт	Україна Супозиторії №10	Бензокаїн; Вісмута субгалат; Цинку оксид; Ментол	0,1 0,04 0,02 0,004	1 супозиторій 1–2 рази на добу	38,99	42,61	47,60	85,22	+54,14 грн (+274,19%)	-542,98 грн (-737,15%)
4		Гемороль	Польща Супозиторії №12	Бензокаїн; Комплекс екстрактів	0,1 0,15	1 супозиторій 1 раз на добу	155,6	188,94	232,38	188,94	+157,86 грн (+607,91%)	-439,26 грн (-332,48%)

Продовж. дод. А.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5		Проктозол	Україна Супозиторії №5	Лідокаїн; Буфексмак	0,001; 0,25	1 супозиторій 2 раз на добу	73,17	82,11	105,11	246,33	+215,25 грн (+792,56%)	-381,87 грн (-255,02%)
6	C05AD	Проктозан	Німеччина Супозиторії №10	Лідокаїну гідрохлорид гідрохлорид; Буфексмак	0,001; 0,25	1 супозиторій 2 раз на добу	240,05	276,00	383,20	552,00'	+520,92 грн (+1776,6%)	-76,2 грн (-113,8%)
7		Реліф Адванс	Італія Супозиторії №12	Бензокаїн	0,206	1 супозиторій 1–4 рази на добу	176,20	192,64	220,80	385,28	+354,20 грн (+1239,6%)	-242,92 грн (-163,1%)
8	C05AA	Реліф Ультра	Італія Супозиторії №12	Гідрокортизону ацетат Цинку сульфат моногідрат	0,01 0,011	1 супозиторій 1–4 рази на добу	177,04	195,90	276,40	391,80	+360,72 грн (+1260,6%)	-236,40грн (-160,3%)
9		Реліф Про	Італія Супозиторії №10	Флуокорталон півалат Лідокаїну гідрохлорид гідрохлорид гідрохлорид	0,001 0,04	1 супозиторій 2 рази на добу	214,20	245,31	306,22	490,62	+459,54 грн (+1578,6%)	-137,58 грн (-128,1%)
1 0	C05AX	Анузол	Україна Супозиторії №10	Ксероформ Екстракт Беладони густий Цинку сульфат	0,1 0,02 0,05	1 супозиторій 2–3 рази на добу	27,73	31,95	35,22	63,90	+13,26 грн (+205,6%)	-564,30 грн (-983,1%)
1 1		Беладони екстракт	Україна Супозиторії №10	Екстракт Беладони густий	0,015	1 супозиторій	13,10	15,54	25,38	31,08	0	-597,12 грн (-2021%)

						2–3 рази на добу						
1 2		Бетіол	Україна Супозиторії №10	Екстракт Беладони густий Іхтіол	0,015 0,2	1 супозиторій 1–3 рази	14,89	25,32	28,92	50,64	+19,56 грн (+162,9%)	-577,56 грн (-1240,5%)

Продовж. дод. А.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
13	C05AX	Іхтіол	Україна Супозитор ії №10	Іхтіол	0,1	1 супозиторій 1–2 рази на добу	36,31	40,15	42,30	80,30	+49,22 грн (+258,36%)	-547,90грн (-782,32%)
14		Постеризан	Німеччина Супозитор ії №10	Стерилізована суспензія культури бактерій	0,387	1 супозиторій 2 рази на добу	273,93	314,10	333,92	628,20	+592,12 грн (+2021,24%)	0
15		Прокто- глівенол	Франція Супозитор ії №10	Трибенозид Лідокаїну гідрохлорид гідрохлорид гідрохлорид	0,4 0,04	1 супозиторій 2 рази на добу	203,96	234,04	275,22	468,08	+437,00 грн (+1506,05%)	-160,12 грн (-134,20%)
16		Проктозан нео	Сербія Супозитор ії №10	Гепарину натрію Преднізолону ацетат Полідоканол	120 МО 0,001 0,003	1 супозиторій 1 рази на добу	168,36	201,94	245,48	201,94	+170,86 грн (+649, 74%)	-426,26грн (-311,08%)
17		Прополіс	Україна Супозитор ії №10	Фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,1	1 супозиторій 3 рази на добу	33,32	37,02	47,60	111,06	+79,98 грн (+357,33%)	-517,14 грн (-565,64%)

18		Реліф	Італія Супозитор ії №12	Фенілефрину гідрохлорид	0,005	1 супозиторій 1–4 рази на добу	167,90	211,80	302,68	423,60	+392,52 грн (+1362,93%)	-204,60 грн (-148,30%)
----	--	-------	----------------------------------	----------------------------	-------	---	--------	--------	--------	--------	--------------------------------	------------------------------

Додаток А.13

Результати вивчення стабільності супозиторіїв «Андігес» у процесі зберігання

Випробування	Допустимі норми	Результати аналізу									
		Початкові	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	15 міс.	18 міс.	21 міс.	24 міс.	30 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Температура зберігання 25±2°C											
Опис	Супозиторії світло-жовтого кольору, мають форму циліндра із загостреним кінцем.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Мають бути однорідними	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розпадання, хв	Не більше 60 хв	22±0,5	22±0,5	22±0,5	22±0,6	22±0,7	22±0,7	22±0,7	23±0,8	23±0,8	25±0,7
pH	7,3-7,5	7,4 ± 0,09	7,4± 0,07	7,4± 0,05	7,4± 0,06	7,4± 0,09	7,4± 0,09	7,4± 0,09	7,4± 0,08	7,4± 0,08	7,4± 0,06
Однорідність маси	Від 3,8 до 4,2	4,0± 0,05	4,0± 0,03	4,0± 0,05	4,0± 0,05	4,0± 0,04	4,0± 0,01	4,0± 0,03	4,0± 0,05	4,0± 0,01	4,0± 0,01

Продовж. дод. А.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Мікробіологічна чистота. Загальне число <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> (ТАМС)	Відсутність в 1 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення бензокаїну	Не менше за 0,0225 у 1 г	0,024± 0,002	0,0239± 0,002	0,0238± 0,001	0,0235± 0,001	0,0232± 0,002	0,023± 0,001	0,0229± 0,003	0,0228± 0,001	0,0228± 0,001	0,0223± 0,001
Кількісне визначення діосміну	Вміст суми фенольних сполук не менше за 0,0675 мг у 1 г у перерахунку на діосмін	0,075± 0,001	0,074± 0,002	0,074± 0,001	0,073± 0,003	0,073± 0,001	0,072± 0,001	0,072± 0,002	0,071± 0,001	0,071± 0,001	0,066± 0,001
Кількісне визначення гесперидину											

Примітка. n=5, P=95%.

Додаток Б

Список публікацій здобувача

1. Borko Ye., Kovalevska I., Grudko V., Kononenko N., Velya M. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2022. 1(35). P. 14–21. (Scopus) DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253518 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
2. Borko Ye.A., Kovalevska I.V. Ruban O.A., Kutova O.V. Development and optimization of quantitative composition of rectal suppositories with diosmin and hesperidin by the method of mathematical planning of the experiment. *Фармацевтичний журнал*. 2022. 77(1). С. 74–85. DOI: 10.32352/0367-3057.1.22.07. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
3. Borko Ye., Kovalevska I. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. 5(21). P. 42-46. DOI:10.15587/2519-4852.2019.182412. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
4. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Osolodchenko T.P. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. Vol. 2. P. 9-12. DOI:10.5281/zenodo.3885040. (Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

Продовж. дод. Б

5. Kovalevska I.V., Borko Ye.A., Poluiian S.M. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. Vol. 1. P. 17-22. DOI:10.5281/zenodo.2639481. (Особистий внесок: виконання експерименту, узагальненні результатів, підготовка статті до публікації).
6. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *Вісник економічної науки України*. 2019. 2(37). С. 137-142. DOI:10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).
7. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Основа для супозиторіїв: патент №124999 України на винахід, № заявки а202004405; заявл. 15.07.2020; опубл. 22.12.2021, бюл. №51 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).
8. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Перспективи використання діосміну для лікування проктологічних захворювань. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 119.
9. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Актуальність створення нового лікарського препарату для лікування захворювань аноректальної зони з біофлавоноїдами. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 верес. 2018 р. – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2018. С. 93–94.

Продовж. дод. Б

10. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Вивчення фізико-хімічних показників зразків супозиторіїв при розробці ректальних лікарських засобів. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. присвяченої 25-річчю кафедри*, м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. С. 133–134.
11. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Встановлення класифікації захворювань аноректальної зони з метою створення нового комбінованого препарату. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України*, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р.: у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 273–274.
12. Ковалевская И.В., Борко Е.А. Перспективы использования альгинатов как вспомогательных веществ в производстве суппозиторийев. *Хабаршысы (Вестник) Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии*. 2019. 1(85). С. 47–49.
13. Ковалевська, І.В., Борко Є.А. Дослідження асортименту лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань аноректальної зони. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку: матеріали XI наук.-практ. інтернет-конф.*, м. Харків, 24 трав. 2019 р. – Харків: НФаУ, 2019. С. 51–52.
14. Кононенко Н.М., Реньова І.М., Борко Є.А. Перспективи створення супозиторіїв на основі діоміну для лікування геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф.*, м. Харків, 14–15 берез. 2019 р. – Х.: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 148–149.

Продовж. дод. Б

15. Ковалевська, І.В., Борко Є.А. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей біофлавоноїдів діосміну та гесперидину. *Хімія природних сполук*: матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30–31 трав. 2019 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 129–130.
16. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Грудько В.О. Спектрофотометричне дослідження вивільнення анестезину з супозиторіїв. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14–15 листопада 2019 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 48.
17. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *NEW ECONOMICS*: матеріали Міжнародного наукового форуму, м. Київ, 14–15 листопада 2019 р. – НАН України: Ін-т економіки пром-сті. Київ, 2019. Т.2. С. 44–46.
18. Borko Ye.A., Ruban O.A., Kovalevska I.V. Development bases of suppositories for treatment anorectal diseases. *Science and Practice: abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, November 15, Lithuania, 2019. P. 31.
19. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Дослідження показників осмосу ректальних супозиторіїв дифільного типу. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці*: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 березня 2020 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 70–72.
20. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Соціально-психологічні підходи до лікування захворювань аноректальної зони. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції, м. Харків 23–24 квіт. 2020 р. – Х.: НФаУ. 2020. С. 360–362.

Продовж. дод. Б

21. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Дослідження ступеня узгодженості думок експертів щодо органолептичних показників ректальних супозиторіїв. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020 – Х.: Вид-во НФаУ. 2020. С. 134 –135.
22. Ковалевська І.В., Борко Є.А. Вивчення властивостей діосміну та гесперидину методом лазерної дифракції. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VIII наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 верес. 2020 р.: ТНМУ. 2020. С. 91–92.
23. Борко Є.А, Ковалевська І.В. Вибір співвідношення емульгаторів у складі ректальних супозиторіїв дифільного типу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 26–27 листопад 2020 р.-Х.: Вид-во НФаУ. 2020. С.112.
24. Борко Є.А. Оптимізація складу допоміжних речовин супозиторіїв методом математичного планування. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: матеріали VIII наук.-практ. конф. школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 19 листопада 2020 р. Київ. 2020. С.7.
25. Борко Е.А., Ковалевская И.В. Подбор эмульгатора для образования дифильной системы ректальных суппозиторийев. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10–11 дек. 2020 г. Казахстан, 2020. С. 95–98.
26. Borko, Ye. A., Kovalevska I.V., Grudko V.O. A study of benzocaine quantitative content in rectal suppositories of diphillic type using UV spectroscopy. *Youth Pharmacy Science*: матеріали I Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27–29 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ. 2021. С. 48–49.

Продовж. дод. Б

27. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Аналіз показників твердості та адгезії у ректальних супозиторіях дифільного типу з діосміном та гесперидином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2021. С. 60-61.
28. Borko Ye., Kovalevska I. Integrated Research of Suppositories with Diosmin and Hesperidin. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference*, Kaunas, October 22, 2021. Lithuania, 2021. P. 34.
29. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Побудова алгоритму наукового дослідження по фармацевтичній розробці нового лікарського засобу із діосміном та гесперидином. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології*: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2021 р.), Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 90–91.
30. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Kononenko N.M. Analysis of vascular permeability of the anorectal area of experimental animals during treatment with suppositories with diosmin and hesperidin. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11–12 лист. 2021 р.), Харків: НФаУ. 2021. С. 4–5.
31. Borko Ye.A. Pooled analyse on the choose of optimal dose of diosmin and hesperidin in the composition of suppositories. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: матеріали IX наук.-практ. конф. школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 29 жовтня 2021 р. Київ. 2021. С.12–14.

Продовж. дод. Б

32. Борко Є.А., Ковалевська І.В. Визначення фізико-хімічних показників діосміну та гесперидину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет конференції, м. Харків, 24–25 листопада 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ. 2022. С. 317-319.
33. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Технологія виготовлення супозиторіїв дифільного типу з діосміном та гесперидином: інформ. лист №56-2021. Київ, 2021. 4 с. (Протокол ЕПК «Фармація» № 3 від 22.12.2020 р.).
34. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Авторське право на твір –науковий твір "Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу", № 99181 від 17.08.2020.
35. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу: метод. рек. Харків, 2021. – 41 с. (Протокол ЕПК «Фармація» № 2 від 24.03.2021 р.).

Додаток В

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня, форма участі – публікація тез);

2. VII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27–28 вересня 2018 р, форма участі – публікація тез);

3. I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції присвяченій 25-річчю кафедри «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації» (Харків, 25–26 жовтня 2018 р., форма участі – публікація тез);

4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19–20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез);

5. XI Науково-практичній інтернет-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 24 травня 2019 р., форма участі – публікація тез);

6. III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14–15 березня 2019 р., форма участі – публікація тез);

7. Міжнародній науково-практичній конференції, що присвячена 80-річчю академіка Сексенбаєва Д. С «Актуальные проблемы клинической медицины» (Шимкент, 19 січня 2019 р., форма участі – публікація статті);

8. V Всеукраїнською науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 30–31 травня 2019 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. В

9. IV Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 14–15 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

10. Міжнародному науковому форумі «New Economics – 2019» (Київ, 14-15 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

11. X Міжнародній фармацевтичній конференції «Science and Practice» (Каунас, 15 листопада 2019, форма участі – публікація тез, усна доповідь);

12. XXVI Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 10-12 квітня 2019 р. форма участі – постерна доповідь)

13. Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (Харків, 25 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);

14. VII Міжнародній науковій конференції молодих вчених та студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 3–4 грудня 2020 р., форма участі – публікація статті, усна доповідь);

15. VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 23–24 квітня 2020 р., форма участі – публікація тез);

16. XII Науково-практичній інтернет конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 22 травня 2020 р., форма участі – публікація тез);

17. VIII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. В

18. V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 26 листопада 2020 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

19. VIII Науково-практичній конференції школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 19 листопада 2020 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

20. I Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 27–29 квітня 2021 р., форма участі – публікація тез);

21. Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 10 вересня 2021 р. форма участі – постерна доповідь, публікація тез);

22. XI Міжнародній фармацевтичній конференції «Pharmacy Science and Practice» (Каунас, 22 жовтня 2021, форма участі – усна доповідь, публікація тез);

23. I Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 13 жовтня 2021 р, форма участі – постерна доповідь, публікація тез);

24. VI Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 11–12 листопада 2021 р., форма участі – постерна доповідь, публікація тез);

25. IX Науково-практичній конференції школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 28–29 жовтня 2021 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

26. VII Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 24–25 листопада 2022 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

Продовж. дод. В

27. Міжкафедальному семінарі «Технології індустрії 4.0 у фармацевтичній розробці лікарських засобів» (17 січня 2023 р., форма участі – усна доповідь)



10th International Pharmaceutical conference

"Science and practice"

dedicated to the 200th Anniversary of the first Pharmacy Association in Lithuania

Friday, November 15, 2019

Duration - 9 hours



8.00–9.00 Registration	
9.00–11.00 Plenary section I (202 a.)	
<i>Chairmen: Prof. Ramune Morkuniene, Ramunas Kondratas, PhD</i>	
9.00–09.10 Opening and Welcome Speeches of University Representatives and Guests.	
09.10–09.35 The First Pharmacy Association in Lithuania.	
<i>Ramunas Kondratas, PhD, VU and Assoc. Prof. Vilma Gudiene, LUHS (Lithuania)</i>	
09.35–10.00 The Botanical Explorer's Legacy: a Promising Bioprospecting Tool.	
<i>Prof. Axel Helmstädter, Frankfurt University (Germany)</i>	
10.00–10.25 Patient-centered Care Challenges in Geriatrics: Multimorbidity and Polypharmacy.	
<i>Prof. Vita Lesauskaite, The Head of LUHS Geriatrics Clinic (Lithuania)</i>	
10.25–10.50 Electronic Decision Support to Prevent Adverse Drug Reactions – Focus on Drug Interactions.	
<i>Kari Laine, PhD, University of Turku (Finland)</i>	
10.50–11.20 Coffee break	
11.20–13.20 Section Activities	
History of Pharmacy (232 a.)	
<i>Moderator Ramunas Kondratas</i>	
Scientific Section (203 a.)	
<i>Moderators: Prof. Lina Raudone, Assoc. Prof. Giedre Kasparaviciene</i>	
Pharmacy Novelties (204 a.) (Lithuanian language)	
<i>Moderators: Prof. Valdas Jakstas, Prof. Liudas Ivanauskas</i>	
International Student's Forum (205 a.)	
<i>Moderators: Domas Urniezius, Skirmantas Rastenis</i>	
Plenary section II (202 a.)	
<i>Chairmen: Prof. Nijole Savickiene, Prof. Natasa Bogavac-Stanojević</i>	
11.20–11.45 Pharmaceutical Regulation: Current Situation and Future Steps.	
<i>Andzelika Oraite, Department of Pharmacy, Ministry of Health (Lithuania)</i>	
11.45–12.10 Medical Devices – What Does a Pharmacist Need to Know?	
<i>Jurate Svarcaitė, Association of the European Self-Medication Industry, Director General (Belgium)</i>	
12.10–12.35 Clinical Academic Pathway in Pharmacy: XXI Century Challenges.	
<i>Vilius Savickas, PhD, University of Kent (United Kingdom)</i>	
12.35–13.00 Economic Evaluation in Health Care.	
<i>Prof. Natasa Bogavac-Stanojević University of Belgrade (Serbia)</i>	
13.00–13.20 Phytotherapy Approaches in Stress-related Disorders.	
<i>Oana Cioanca, PhD, University of Medicine and Pharmacy "Grigore T Popa" (Romania)</i>	
13.20–14.20 Lunch Break	
14.20–16.20 Section Activities	
PhD-01	Anastasia Belikova
PhD-02	Agne Valuckaitė-Jankauskiene
PhD-03	Anastasia Krechun
PhD-04	Aurita Butkeviciute
PhD-05	Gabriele Vilickyte
PhD-06	Ye. A. Borko
PhD-07	Ieva Urbanaviciute
PhD-08	Yevheniia Zuklova
PhD-09	Inga Matulyte
PhD-10	Ivan Bezruk
PhD-11	Karyna Hordiei
PhD-12	Lauryna Pudzavelyte
PhD-13	Migle Paskeviciute
PhD-14	Natalia Khanina
PhD-15	Olena Rudakova
19.00–23.00 Gala dinner („Senieji Rusiai“ Vilniaus str. 34, Kaunas)	

Conference partner



Golden sponsors

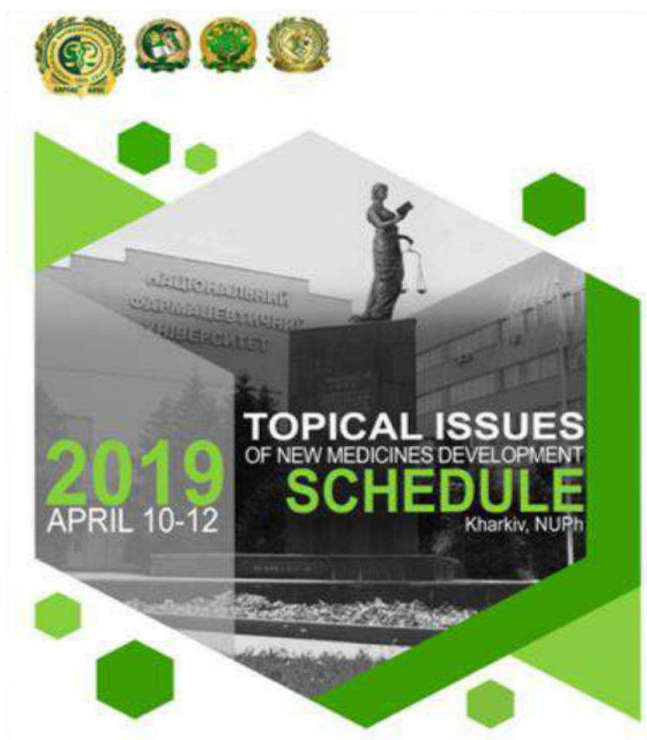


Silver sponsors



Venue: Sukileliu av. 18, Kaunas, Lithuania

Продовж. дод. В



Постерна секція

1. Ohinska Anna "JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF SUPPOSITORIES OF REPARATIVE ACTION" (Supervisor: Kukhtenko H. P.).
2. Kravchenko Iryna "AMINOMETHYLQUINOLONES: A PROMISING CLASS OF NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES" (Supervisor: Podolsky I. M.).
3. Bohachyk Yuliia "LABORATORY DIAGNOSIS OF HELMINTHIASIS" (Supervisor: Shapovalova O. V.).
4. Solodka Yaroslava "MODERN METHODS OF ALLERHODERMATOSIS IMMUNE DIAGNOSIS" (Supervisor: Shapovalova O. V.).
5. Piven Katerina, Shemarulina Anna ""KROKUemo" WITH ANALYTICAL CHEMISTRY. PART III" (Supervisor: Dynnik K. V.).
6. Klimenko Olena "MODERN TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL EQUIPMENT" (Supervisor: Nemchenko A.S., Mishchenko V.I.).
7. Kirillova K. V. "VACCINATION – POSITIVE AND NEGATIVE EFFECTS" (Supervisor: Dotsenko R. V.).
8. Borko Ye. A. "A STUDY OF THE INFLUENCE OF SOLVENTS ON CRYSTALLOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF LOCAL ANESTHETICS" (Supervisor: Kovalevska I. V.).
9. Andrushaev O.V. "MEDICAL, SOCIAL, LEGAL AND TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE MANUFACTURE AND APPLICATION OF DRY TINCTURE HAWTHORN" (Supervisor: Dmytryevsky D.I.).

Продовж. дод. В

Биология, медицина және фармацевтика даму болашағы» атты жас ғалымдар мен студенттердің VII халықаралық ғылыми конференциясы

Бейсенбі, 10 желтоқсан 2020 ж. Четверг, 10 декабря 2020 г. Сілтеме/Ссылка: https://us02web.zoom.us/j/3393524562?pwd=d2g4OC9wOWp0Wm1hU1gxMFk5U25DUT09 Идентификатор: 339 352 4562 Пароль: 12345 Секциялық отырыс: «Дәрілер технологиясы: ізденулер және шешімдер» Секционное заседание: «Технология лекарств: поиски и решения» 14.00-18.00 Модераторы: д.фарм.н., профессор Сагиндыкова Б.А.(Шымкент) к.фарм.н., и.о. профессора Анарбаева Р.М. (Шымкент) Секретарь: магистр мед.наук, ст.преподаватель Асылова Н.А. (Шымкент)	
1.	<u>Борко Е.А., Ковалевская И.В.</u> ПОДБОР ЭМУЛЬГАТОРА ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ ДИФИЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
2.	<u>Abdukhalilova N.S., Iskandarova Sh.F.</u> DETERMINATION OF QUALITY INDICATORS OF "KURFERIT" OINTMENT Department of pharmaceutical organization and pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy Training and Retraining, Tashkent Pharmaceutical Institute, Uzbekistan,
3.	<u>Коноваленко И.С., Половко Н.П.</u> МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ДЛЯ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
4.	<u>Шарифзода Ш.Б., Сафарзода Р.Ш., Халифаев Д.Р.</u> ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛЫ ИЗ СУХОГО ЭКСТРАКТА КЛУБНЯ ТОПИНАМБУР СОРТА ИНТЕРЕС ГООУ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан,
5.	<u>Alami-Milani M., Jelvehgari M., Zakeri-Milani P., Hadi Valizadeh H.</u> PREPARATION OF DEX-LOADED PCL-PEG-PCL MICELLES AND EVALUATION OF THEIR ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS IN RABBITS Tabriz university of medical sciences, Tabriz, Iran,
6.	<u>Бекенова Б.Т., Турдакунов М.Б., Мураталиева А.Д.</u> ПРИГОТОВЛЕНИЯ НАТУРАЛЬНОГО МЫЛА С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К Ахунбаева, г.Бишкек, Кыргызская Республика,
7.	<u>Сейтова Ж.Д., Момбеков С.Е., Датхаев У.М., Сагиндыкова Б.А., Капсалямова</u>

Продовж. дод. В

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



V Міжнародна науково-практична
інтернет - конференція
«Технологічні та біофармацевтичні
аспекти створення лікарських
препаратів різної направленості дії»

26 листопада 2020 р.



ДОПОВІДІ

Herasymova Iryna, Yarnykh Tetyana, Akopyan Alina
The relevance of the creation of antihistamine medicines for external use

Melnyk G., Yarnykh T., Yuryeva G.
The role of stabilizers in the creation of oral suspensions

Yuryeva G., Yarnykh T., Shakhmuradian V.
Choice of the base of extemporaneous suppositories with xeroform

Yuryeva G., Yarnykh T., Smolyaninova V.
Prospects for the creation of extemporaneous ointment with urea

Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А.
Вибір співвідношення емульгаторів у складі ректальних супозиторіїв дифільного типу

Борицова А. Ю., Рухмакова О. А.
Вибір гелеутворювача при створенні гелю для лікування герпесвірусної інфекції

Буряк М.В., Ярних Т.Г.
Актуальність розробки лікарських засобів на основі екстракту кірказону ломоносвидного

Гранкіна Ю. С., Хохлова Л.М.
Розробка складу плівки з рослинними компонентами для лікування термічних опіків

Денисюк В. С., Маслій Ю. С.
Обґрунтування вибору діючих речовин у складі антацидного лікарського засобу у формі оральної суспензії

Донич А.В., Криклива І.О.
Перспективи створення спрею для лікування оніхомікозу

Кієнко Л.С., Гриценко В.І., Бобрицька Л.О.
Розробка методик контролю якості мазі з ацикловіром та мірамістином

Котенко О.М., Живора Н.В., Обоянська Г.С., Пищалька С.В.
Біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з прополісом

Кошляк О. В., Ярних Т. Г., Олійник С. В.
Актуальність розробки екстемпоральних препаратів на основі кислоти глютамінової

Купріяненко А., Левачкова Ю.В., Чушенко В.М.
Вивчення асортименту нестероїдних протизапальних засобів в Україні

Мечецька К.О., Данькевич О.С.
Технологічні дослідження фасування сірки у тверді желатинові капсули

Оніщук М. А., Колісник Т. Є.
Дослідження фармакотехнологічних та функціональних властивостей кросповідонів різних марок як таблеткових дезінтегрантів

Продовж. дод. В



Додаток 1 до наказу АТ «Фармак»
№121 від 19.11.2020

ПРОГРАМА
VIII науково-практичної
конференції школи молодих науковців АТ «Фармак»
«НАУКА ТА СУЧАСНЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО»
19 листопада 2020 року, м. Київ

13	Бондарук Світлана Володимирівна, Кернер Аліна Олександрівна	Національний університет харчових технологій, магістранти	Антимікробні речовини базидіоміцетних грибів як альтернатива антибіотикам
14	Борко Єлизавета Андріївна	Національний фармацевтичний університет, аспірант	Оптимізація складу допоміжних речовин супозиторіїв методом математичного планування
15	Видасов Назар Володимирович	Національного університету харчових технологій, бакалавр	Вплив гіперінсулінемії на експресію маркерів епітеліально- мезенхімального переходу в клітинах раку передміхурової залози людини
16	Гнатюк Ольга Олегівна	Національний фармацевтичний університет, магістрант	Phyto-chemical studies of Phallus Impudicus mushroom
17	Діль Катерина Володимирівна	Дніпровського національного імені Олеса Гончара, аспірант	Квантово-хімічне моделювання димерів уронатних полісахаридів для розробки технології харчових покривів
18	Жуковська Валерія Василівна	Національний університет «Львівська політехніка», студент	Використання ферментів у готових косметичних і лікувально- косметичних засобах
19	Здоровик Яна Олексіївна	Національний фармацевтичний університет, бакалавр	Тест «Розчинення» для визначення біоеквівалентності лікарських засобів з ацеклофенаком

Продовж. дод. В



Програма

Науково-практичної конференції з міжнародною участю
Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи
 присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету



Плокація:

НФаУ, вул. Валентинівська, 4

ПОСТЕРНІ ДОПОВІДІ

Місце проведення: Хол лекційної аудиторії № 14
 (1 поверх технологічного корпусу)

Час проведення: 15³⁰-18¹⁰

1. **Цілющі властивості чебрецю та створення екстемпоральних лікарських засобів на його основі**
Богущька О. С., Максимович А. С., Національний фармацевтичний університет (Україна)
2. **Експериментальне обґрунтування використання нових фригопротекторів метаболітотропної та протизапальної дії в умовах гострого загального охолодження (стреспротекторна дія)**
Бондарев С. В., Національний фармацевтичний університет (Україна)
3. **Аналіз показників твердості та адгезії у ректальних супозиторіях дифільного типу з діосміном та гесперидином**
Борко С. А., Ковалевська І. В., Національний фармацевтичний університет (Україна)
4. **Морфофункціональні особливості сім'яників самців в умовах використання різних хіміотерапевтичних препаратів**
Бочарова Т. В., Прокоток В. Ю., Харківський національний медичний університет (Україна)
5. **Опрацювання складу і технології таблеток для диспергування в ротовій порожнині з екстрактом шавлії та аскорбіновою кислотою**
Єзерська О. І., Городецька І. П., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (Україна)
6. **Дослідження фармакологічної дії нового комбінованого гелю, помістити сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба**
Журенко Д. С., Цубанова Н. А., Національний фармацевтичний університет (Україна)
7. **Визначення сегрегації у суміші Actimask® Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозамін**
Зупанець І. В., Колеснік Т. Є., Рубаш О. А., Національний фармацевтичний університет (Україна)
8. **Прогнозування та можливості попередження розвитку цукрового діабету 2-го типу у поєднанні з гіпертонічною хворобою**
Кірієнко О. М., Самохіна Л. М., Толчій І. І., Циганков О. І., ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (Україна)

Продовж. дод. В

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



ПРОГРАМА

І МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

13 жовтня 2021 рік

Постерна сесія: 14.00 – 15.00

«Використання хмарного сервісу «PREZI» як потужного інструменту візуалізації інформаційного матеріалу для фахівців фармації на післядипломному рівні» - завідувач кафедри загальної фармації та безпеки

«Вплив повідонів Kollidon® K30 та Kollidon® K90 F на технологічні показники таблеток із високим вмістом діючої речовини» - студ. Дзюбанова А.І., ас. кафедри ЗТЛ, к.фарм. н. Колісник Т.Є.

«Побудова алгоритму наукового дослідження по фармацевтичній розробці нового лікарського засобу із діосміном та гесперидином» - асп. Борко Є.А., доц. кафедри ЗТЛ, д.фарм.н. Ковалевська І.В.

«Аналіз ринку України, щодо лікарських препаратів, які застосовуються в урології» - студ. Міхільова А. О., доц. кафедри ЗТЛ, к.фарм.н. Криклива І.О.

Продовж. дод. В



КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



ПРОГРАМА

VI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»

11-12 листопада 2021 рік

Постерна секція

15. «Мікроскопічні дослідження рослинних екстрактів при розробці таблеток для лікування виразкової хвороби шлунку (ВХШ)» – Кузьміна О. Р. (наук. керівник – ас. Халавка М. В.)

16. «Analysis of vascular permeability of the anorectal area of experimental animals during treatment with suppositories» – асп. Борко Є. А., доц. Ковалевська І. В., проф. Кононенко Н. М.

17. «Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики аортальних ендотеліальних клітин миші лінії МАЕС та адипоцитів миші лінії 3Т3-L1 – доц. Маслій Ю. С., проф. Гарманчук Л. В., проф. Рубан О. А., наук. сп. Довбинчук Т. В., проф. Островська Г. В.

18. «Дослідження кристалографічних характеристик рутину» – асп. Аль Саяснх Мохаммад, проф. Рубан О. А.

19. «Актуальність використання смарт-технологій (дронів) при наданні соціальних послуг населенню» – Кралін Н. (наук. керівник – проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В.)

20. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з екстрактом пастернаку посівного трави густим – Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д.

Продовж. дод. В



LITHUANIAN UNIVERSITY
OF HEALTH SCIENCES



SCIENTIFIC SESSION (CATEGORY STUDENTS)
Moderators:

PhD student Justina Kamarauskaitė, LSMU, Department of Pharmacognosy, Institute of Pharmaceutical Technologies.

PhD student Jurga Andreja Kazlauskaitė, LSMU, Department of Drug Technology and Social Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technologies.

12:24 – 12:30 „Technology and quality evaluation of polymer capsules with Lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract“

Martyna Vengrytė, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

12:30 – 12:36 „Exosome-like vesicles from cucumbers and their effect on human skin cells metabolic activity“

Emilija Šipailaitė, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

12:36 – 12:42 „β1-adrenoblockers hydrolysis as a method of chemical destruction on the example of bisoprolol“

Kiryl Sazonenka, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus.

12:42 – 12:48 „Ethnopharmacy for skin diseases and cosmetics: modern and historical approaches in Lithuania“

Rugilė Grišiūtė, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

12:48 – 12:54 „In vitro model of microglial functions and motility in developing brain on tissue mimicking synthetic hydrogels for the study of pharmacological compounds“

Simona Kursevičiūtė, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

PhD students:

12:54 – 13:00 „Integrated research of suppositories with diosmin and hesperidin“

Yelyzaveta Borko, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

13:00 – 13:06 „The study and analysis of flavonoids *Erigeron annuus* herb.“

Golovach Alena, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

13:06 – 13:12 „Perceived barriers to reporting adverse drug reactions in Lithuania: a qualitative study“

Agnė Valinčiūtė-Jankauskienė, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

13:12 – 13:18 „Study on selection of a carrier for *Acorus calamus* leaves dry extract“

Oleksiy Andryushayev, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Contact: Faculty of Pharmacy, Sukilėlių ave. 13, pharmacyconference2021@ismuni.lt

E - Abstract book and Certificates will be send by e-mails

Продовж. дод. В



Додаток І до наказу АТ «Фармак»
№ 98 від 29.10.2021

ПРОГРАМА
ІХ науково-практичної
конференції школи молодих науковців АТ «Фармак»
«НАУКА ТА СУЧАСНЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ
ВИРОБНИЦТВО»
29 жовтня 2021 року, м. Київ

Секційне засідання
(модератор – Старший фахівець Відділу технологічної розробки
АТ «Фармак» Воскобойнікова Г.Л.)

№ п/п	П.І.П. доповідача	Посада	Тема роботи
1	Андрущенко Ярослав Володимирович	Інженер з валідації комп'ютеризованих систем, АТ «Фармак»	Інтеграція інструментів штучного інтелекту у життєвий цикл продукту. Роботизація та автоматизація.
2	Борко Єлизавета Андріївна	Національний фармацевтичний університет, аспірант	POOLED ANALYSE ON THE CHOOSE OF OPTIMAL DOSE OF DIOSMIN AND HESPERIDIN IN THE COMPOSITION OF SUPPOSITORIES
5	Голубовська Яна Ігорівна	Національний університет «Львівська політехніка», студент	Prospects of the application of nanogels in cosmeceuticals
6	Зародюк Антон Володимирович	Інженер з оптимізації контролю, АТ «Фармак»	Застосування субкритичного ізобутану для екстракції каротиноїдів з шипшини звичайної
7	Зупанець Ігор Володимирович	Національний фармацевтичний університет, здобувач PhD	Сучасні методи оцінки смаку та їх використання при фармацевтичній розробці ліків
8	Капля Катерина Олександрівна	Національний університет «Львівська політехніка», студент	Prospects for the use of coffee bean waste

Продовж. дод. В

**Організатори:***Національний фармацевтичний університет**кафедра заводської технології ліків**кафедра технології ліків**Ліцензія: Наказ МОН від 16.09.2020 No 418*

Дата проведення: 24 листопада 2022 р. Початок : 9.00

1. Секційне засідання:

1. 9.10 – 9.20 «Aspects of the development antimicrobial gels with tinctures»
Наталія ГУДЗЬ, професор ЗВО кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького University of Opole, Poland
2. 9.20 – 9.30 «Substantiation of gel composition for the treatment of bacterial skin infections» – **Mona MALIK**, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; Graduate School of Life Science, Faculties of Chemistry and Pharmacy, Wurzburg university, Germany
3. 9.30 – 9.40 «Дослідження фізико-хімічних властивостей АФІ та визначення можливості їх введення до складу ректальних супозиторіїв»
– асп. **Єлизавета БОРКО**, доц. ЗВО кафедри заводської технології ліків
Інна КОВАЛЕВСЬКА
4. 9.50 – 10.00 Дослідження *in vivo* субхронічної токсичності розроблювальних таблеток «Глюкопар» – асп. **Ігор ЗУПАНЕЦЬ**, зав. кафедри заводської технології ліків, проф. **Олена РУБАН**

Продовж. дод. В



ТЕХНОЛОГІЇ ІНДУСТРІЇ 4.0 У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Організатори:

Кафедра заводської технології ліків
Кафедра аптечної технології
Кафедра біотехнології

Відповідні секретарі

д.фарм.н., проф. Ковалевська І. В.
д.фарм.н., доц. Семченко К. В.
к.фарм.н., доц. Калюжна О. С.

Контактна інформація: тел. 0669940711

Дата 17 січня 2023 р.

Час 12.00

Посилання

<https://us02web.zoom.us/j/83509133949?pwd=ZWNmMFJNNkVNVk3VHhnd1EyTlZKdz09>

Ідентифікатор конференції: 835 0913 3949

Код доступу: 98765

I. Вступне слово

проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Хохленкова Н. В.

II. Дослідження біологічної активності емульгелю «Пробіоскін»

асп. Соловйова А.В., к.фарм.н., доц. Калюжная О.С., д.фарм. н., проф. Хохленкова Н.В.

III. Обґрунтування складу дифільної супозиторної основи з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ

асп. Борко Є.А., д.фарм.н., проф. Ковалевська І.В.

IV. Ретроспектива та сучасні тенденції щодо складу і технології виготовлення мила у фокусі фармації

асп. Гончаров І., д.фарм.н. проф. Вишневська Л.І.

V. Наукова дискусія



Додаток Г



Продовж. дод. Г



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124999** (13) **C2**
 (51) МПК
A61K 9/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
 "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2020 04405	Ковалевская, И. В. Перспективы использования альгинатов как вспомогательных веществ в производстве суппозитория / И. В. Ковалевская, Е. А. Борко // Хабаршысы (Вестник) Южно - Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии. - 2019. - № 1 (85) : Актуальные проблемы клинической медицины : материалы междунар. науч.-практ. конф. посвященной 80-летию академика Сексенбаева Д. С., г. Шымкент, 19 янв. 2019 г. - Шымкент, 2019. - С. 47-49
(22) Дата подання заявки:	15.07.2020	RU 2110253 C1, 10.05.1998 SK 50412011 U1, 02.12.2013 RU 2115411 C1, 20.07.1998
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	23.12.2021	Salova, V. G., Kozlova, Z. M., & Odintsova, E. B. (2019). Development of the Optimal Diphilic Emulsion Compositions for Phytoextract Suppositories. Pharmaceutical Chemistry Journal, 52(12), 996–1000. doi:10.1007/s11094-019-01940-1
(41) Публікація відомостей про заявку:	23.06.2021, Бюл.№ 25	Gomaa, E., Abu Lila, A. S., Hasan, A. A., & Ghazy, F. S. (2018). Preparation and characterization of intravaginal vardenafil suppositories targeting a complementary treatment to boost in vitro fertilization process. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 111, 113–120. doi:10.1016/j.ejps.2017.09.044
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	22.12.2021, Бюл.№ 51	Regdon, G., Gombkötö, S., Regdon, G., & Selmeczi, B. (1994). Formulation and in vitro study of antibacterial vaginal suppositories. Pharmaceutica Acta Helveticae, 69(3), 141–148. doi:10.1016/0031-6865(94)90015-9
(72) Винахідник(и): Борко Єлизавета Андріївна (UA), Ковалевська Інна В'ячеславівна (UA), Рубан Олена Анатоліївна (UA)		Takatori, T., Shimono, N., Higaki, K., & Kimura, T. (2004). Evaluation of sustained release suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points. International Journal of Pharmaceutics, 278(2), 275–282.
(73) Володілець (володілці): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)		UA 122502 U, 10.01.2018
(74) Представник: НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ		
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Ковалевська, І. В. Вивчення фізико-хімічних показників зразків супозиторіїв при розробці ректальних лікарських засобів / І. В. Ковалевська, Е. А. Борко // Науково-практичні засади загальної інженерної підготовки фахівців фармації : матеріали І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. присвяченої 25-річчю кафедри, м. Харків, 25-26 жовт. 2018 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 133-134		

(54) ОСНОВА ДЛЯ СУПОЗИТОРІЇВ**(57) Реферат:**

Основа для супозиторіїв містить твердий жир, воду очищену, емульгатор, натрію альгінат, кальцію стеарат, консерванти - ніпагін та ніпазол.

UA 124999 C2

Продовж. дод. Г

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 99181

Науковий твір "Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу"

(вид, назва твору)

Автор(и) Ковалевська Інна В'ячеславівна, Рубан Олена Анатоліївна, Борко Єлизавета Андріївна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 17 серпня 2020 р.

**Заступник Міністра
розвитку економіки, торгівлі та
сільського господарства України
Д.О. Романович**





ПК «Україна». Зас. 20-2002. 2020 р. 11 кт.

Продовж. дод. Г

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан Школы фармации НАО
«Казахского национального
медицинского университета им.
С.Д. Асфендиярова
д.фарм.н., проф. Сакизова З.Б.

«24» 01 2022г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Название предложения для внедрения: Разработка состава и технологии суппозитория ректальных с диосмином и гесперидином

2. Учреждение, его адрес, исполнители: Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53.

Автора: аспирант Борко Е.А. доц. Ковалевская И.В.

3. Источники информации:

1. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Борко Є.А. Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу. Харків : НФаУ, 2021. 41с.

2. Borko Ye. Studies of physico-chemical and pharmaco-technological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin / Ye. Borko, I. Kovalevska // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». - № 5(21). - 2019.-P. 42-46.

3. Borko Ye. A. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine/ Ye. A. Borko, I.V. Kovalevska, T.P. Osolodchenko // Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2020, P. 9-12

4. Внедрены: В учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова в лекционный курс дисциплины промышленная технология лекарств при изучении темы «Суппозитории».

5. Срок внедрения: 24.01 2022г.

6. Эффективность внедрения:

Показатели	По данным	
	Разработчиков	Учреждения, которое внедряет
Использование разработки показало, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источнике информации. Результаты научных исследований используются студентами на кафедре фармацевтической технологии.		

Ответственная за внедрение:

Заведующая кафедры
фармацевтической технологии
доктор фармацевтических наук, профессор

Устенова Г.О.

Продовж. дод. Г

Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums (TashRIVS) at the Pharmaceutical Industry Development Agency under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan



Director

Abdurahman Akbaraliyevich Ashurov

[Signature]
«25» 11 2021

ACT OF IMPLEMENTATION

1. Name of the proposal for implementation: Development of the composition and technology of rectal suppositories with diosmin and hesperidin

2. Institution, its address, executors:

Author: PhD student Borko Ye.A. ass. prof. Kovalevska I.V.

3. Sources of information:

1. Kovalevska I. V., Borko Ye. A., Poluian S. M. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics. Annals of Mechnikov Institute. - 2019. - № 1. - P. 17-22.

2. Borko Ye., Kovalevska I. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin. Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». - № 5(21). - 2019. - P. 42-46

3. Borko Ye.A., Kovalevska I.V., Osolodechenko T.P. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine. Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2020, P. 9-12

4. Introduced: In the practical work of TashRIVS according to the Protocol No.10 of the Academic Council's Meeting dated 25.11. 2021

5. Implementation efficiency:

The use of the development showed that the effectiveness of the implementation meets the criteria given in the source of information.

Responsible for implementation *[Signature]* Makhmudjanova K S

Продовж. дод. Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи та інновацій

Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця,
д.мед.н., проф. Земсков С.В.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Заводської технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. С.А. Борко, д.фарм.н., доц. І.В. Ковалевська.

3. Джерела інформації:

1) Borko Ye. Studies of physico-chemical and pharmaco-technological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin / Ye. Borko, I. Kovalevska // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»- № 5(21)- 2019.-P. 42-46

2) Borko Ye. A. Determination of microbiological purity of rectal suppositories with diosmine and hesperidine/ Ye. A. Borko, I.V. Kovalevska, T.P. Osolodchenko // Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2020, P. 9-12

3) Борко С. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. Вісник економічної науки України. 2019. № 2 (37). С. 137- 142.

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; з вересня 2021р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (лекційний курс, курсові роботи). При вивченні теми з технології ліків: «Лікарські засоби для ректального застосування».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами при виконанні курсових робіт.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 1 від 29.08.2022 р.

Завідувачка кафедри аптечної та
промислової технології ліків
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця,
д. фарм. н., проф.

Жанна ПОЛОВА

Продовж. дод. Г

МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗИЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ
ЛІСТ

*про наукову (науково-технічну) продукцію, опричану за
 результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної
 діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони
 здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національного
 академічного медичного наук України призначену для практичного
 застосування у сфері охорони здоров'я*

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛІСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 56- 2021

Випуск з проблеми
 «Фармація»

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
 ФАРМАЦІЯ

Пістава: витяг ЕПК

«Фармація»

Протокол № 3 від 22.12.20 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІВ ЛІФЛЬНОГО
ТИПУ З ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИК:

А В Т О Р И:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 МОЗ УКРАЇНИ

всл. БОРКО Є.А.
 доц. КОВАЛЕНСЬКА Л.В.
 проф. ГУВАН О.А.

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
 МОЗ УКРАЇНИ

м. Київ

Продовж. дод. Г



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY
FACULTY OF PHARMACY

Public enterprise, A.Mickėvičiaus g. 9, 44307 Kaunas, tel. (8 37) 327248, fax (8 37) 220733, e-mail: farmacijos.dekanatas@lsmuni.lt, www.lsmuni.lt
Data are collected and stored in the Register of Legal Entities, code 302536989

CERTIFICATE

issued to certify that

Yelyzaveta Borko

successfully completed the scientific internship

in the laboratory of Drug Technology and Social Pharmacy Department
organized by Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania, Kaunas

from March 2, 2020 until March 13, 2020

in the amount of 80 academic hours

Graduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs,
Yelyzaveta Borko, acquired the skills of working with the technology of
developing suppositories and implemented the results in the thesis
"Development of the composition and technology of suppositories with
diosmin and hesperidin"

Head of Drug Technology
and Social Pharmacy Department
LSMU, professor

LSMU Vaistų technologijos ir
socialinės farmacijos
katedros vedėja prof.
Jurga Bernatoniene

Jurga Bernatoniene

Dean of Faculty of Pharmacy LSMU,
professor



LSMU MA Farmacijos technologijos
Prodekanas
prof. Vaidas Jakštas

Ramunė Morkūnienė