

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Аль Саяснех Мохаммад

УДК 615.454.1:616.34:582.794.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології ректального лікарського засобу з
густим екстрактом моркви посівної**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подается на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



Аль Саяснех Мохаммад

Науковий керівник: Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Аль Саяснех Мохаммад. Розробка складу та технології ректального лікарського засобу з густим екстрактом моркви посівної.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості м'якого ректального лікарського засобу (ЛЗ) для лікування геморою.

У *першому розділі* доведено мультифакторний патогенез геморою, що обумовлює необхідність комплексного впливу на основні симптоми захворювання: больовий синдром, набряк, кровотеча, запальний процес та пошкодження слизової оболонки прямої кишки, які виявляються дискомфортом, свербіжем, болем та печінням у ділянці заднього проходу.

Проведено аналіз фармакотерапії гемороїдального захворювання, в результаті чого виявлена доцільність використання як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) біологічно-активних речовин (БАР) флавоноїдної природи (рутин) та лікарської рослинної сировини (екстракту моркви посівної густого), комбінація яких у складі однієї лікарської форми (ЛФ) забезпечить протизапальну, антиексудативну, мембранопротекторну та антиоксидантну дію, зниження проникності та ламкості капілярів, зміцнення клітинної стінки, зменшення агрегації тромбоцитів

Установлено доцільність розроблення м'якого ректального препарату емульсійного типу для фармакотерапії геморою. Проаналізовано асортимент допоміжних речовин, які можуть бути використанні у розробці. Обґрунтовано вибір зазначених у роботі допоміжних речовин, які забезпечать досягнення необхідних біофармацевтичних показників та можливість створення оптимального адгезійного шару між слизовою оболонкою аноректальної зони та дисперсійним середовищем лікарського препарату.

У *другому розділі* запропоновано методологію фармацевтичної розробки складу та технології крему ректального з урахуванням вимог Настанови ІСН Q8, яка включає наступні етапи: встановлення цільового профілю якості продукту; попередні дослідження з визначення фізичних та хімічних властивостей АФІ, деградації та потенційної взаємодії; скринінг зразків препарату; оптимізація та вибір складу, визначення стабільності препарату й умов його зберігання; визначення фармакологічної та специфічної активності «in vivo». У розділі наведено характеристику екстракту моркви посівної густого (ЕМПГ), рутину та допоміжних речовин, що використовувалися у роботі; методики проведення органолептичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, текстурних, аналітичних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень, що дозволили обґрунтувати оптимальний склад та технологію крему ректального з ЕМПГ та рутином.

У *третьому розділі* наведено результати дослідження фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів та дієтичних добавок, що можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони. Проведено аналіз структури асортименту, вартості ЛЗ, тенденцій споживання, які проводили за даними системи «Equalizer» компанії «Business Credit» згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та АТС-класифікацією. Доведено, що за структурою країн-виробників ринок залишається імпортозалежним – імпортні препарати за номенклатурою займають від 60 до 90% вітчизняного ринку. За загальними підсумками розвитку фармацевтичного ринку препаратів для консервативного лікування геморою, ринок має позитивну тенденцію до зростання як у динаміці обсягів збуту, так і у структурі асортименту для вітчизняного виробника, що обумовлює актуальність та доцільність створення нового ЛЗ для застосування у проктологічній практиці.

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей ЕМПГ та рутину. Встановлено мікроелементний склад ЕМПГ, досліджено вплив найбільш розповсюджених розчинників на кристалографічні показники АФІ. За результатами дослідження встановлено, що рутин найкраще розподіляється у

воді очищеній, ЕМППГ – в олії кукурудзяній.

При розробці складу м'якого лікарського засобу (МЛЗ) виготовляли зразки на гелевих та емульсійних основах 1 та 2 роду. Їх досліджували за органолептичними, фізико-хімічними, структурно-механічними та текстурними властивостями. Встановлено, що використання емульсійної основи типу О/В дозволяє отримати показники в'язкості та текстури на рівні препарату порівняння, що забезпечить задовільну здатність до розподілу й утримання на поверхні слизової аноректальної зони.

Ступінь вивільнення суми поліфенольних сполук зі зразків з ЕМППГ вивчали методом дифузії в агаровий гель, який містив як індикатор хлорид заліза (III). Біодоступність рутину досліджували методом діалізу крізь напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин (рН 6,8) з використанням методу спектрофотометрії. Аналіз даних, отриманих у результаті дослідження показав, що найбільш ефективно вивільнення забезпечують допоміжні речовини, використані під час виготовлення зразка № 4, який є емульсійною системою О/В та містить цетостеариловий спирт та стеаринову кислоту, як емульгатори, та олію кукурудзяну та масло вазелінове, як олійну фазу.

Для обґрунтування вибору олійної фази проводили визначення органолептичних та фізико-хімічних властивостей зразків, що містили різні співвідношення олії кукурудзяної та масла вазелінового, показника заломлення, в'язкості, кислотного числа та коефіцієнта окиснення. Встановлено що за співвідношення 2,5:1 процес окиснення відбувається повільніше у разі підвищення температури у діапазоні 40–80 °С, що свідчить про вплив масла вазелінового на зниження цього показника як у холодному стані, так і в разі нагрівання.

Для визначення оптимального співвідношення емульгаторів у складі крему було виготовлено зразки, які містили суміш цетостеарилового спирту (ГЛБ 16,3) та стеаринової кислоти (ГЛБ 15,5) у співвідношеннях 1:1, 2:1 та 3:1. У всіх зразках спостерігалася залежність показників в'язкості від співвідношення емульгаторів. Оптимальні реологічні параметри мав зразок, що

містив поверхнево-активні речовини (ПАР) у співвідношенні 2:1.

З метою вибору консерванту у складі крему визначено мінімальні інгібувальні концентрації низки консервантів для культури *Escherichia coli* методом серійних розведень. Установлено, що найбільш ефективними були SharoSENSE Plus 181 та Sharomix Amplify AM-25, які виявляли інгібувальну дію за концентрацій 480 та 500 ppm відповідно. За вимогами безпечності й економічності та з урахуванням фізико-хімічних властивостей, до складу препарату уведено SharoSENSE Plus 181 у концентрації 0,5 %.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено склад крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем», що містить ЕМПП, рутин, олію кукурудзяну, масло вазелінове, цетостеариловий спирт, стеаринову кислоту, гліцерин, SharoSENSE Plus 181 та воду очищену.

У четвертому розділі наведено результати досліджень з обґрунтування оптимальних технологічних режимів виготовлення крему ректального з ЕМПП та рутином. Емульгування проводили при температурі від 40 до 60°C зі швидкістю 1000, 2000, 3000 об/хв. За результатами визначення розподілу крапель емульсій за розмірами та стабільності дослідних зразків, як раціональні умови емульгування обрано: температура 50-55°C, швидкість обертання ротору 3000 об/хв, час – 30 хв.

Проведено дослідження фізико-хімічних показників крему ректального з ЕМПП та рутином та препарату порівняння «Прокто-глівенол крем». Результати свідчать про подібність осмотичної активності, часу адгезії та ступеню розтікання зразків.

На підставі проведених досліджень було запропоновано технологічну схему отримання крему ректального та визначено контрольовані параметри на кожній стадії технологічного процесу.

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі препарату. Ідентифікацію ГЕМП за вмістом каротиноїдів та фенольних сполук за рутином проводили методом тонкошарової хроматографії. Кількісне визначення каротиноїдів та суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у досліджуваному

зразку крему ректального проводили методом спектрофотометрії. Вміст каротиноїдів становив $9,74 \pm 0,35$ мкг/г, флавоноїдів у перерахунку на рутин – $20,47 \pm 0,63$ мг/г.

Термін придатності розробленого препарату визначали шляхом вивчення стабільності протягом 27 місяців зберігання у двох температурних режимах при 5 ± 3 і 25 ± 2 °С. За результатами дослідження встановлено, що крем під умовною назвою «Карутин-крем» відповідає показникам якості за специфікацією в повному обсязі протягом 27 місяців.

У *п'ятому розділі* наведено результати визначення фармакологічної активності крему ректального на модифікованій моделі експериментального геморою та повношарової трафаретної ради. Отримані дані продемонстрували наявність терапевтичного ефекту крему, що був здатний зменшувати проникність судин у ректоанальній зоні щурів з експериментальним гемороєм. Також встановлено наявність дозозалежного ефекту досліджуваного препарату стосовно цього виду активності. Дані позитивної динаміки планіметричних показників на моделі трафаретних ран свідчили про наявність ранозагоювальної дії досліджуваних зразків та референтного засобу. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що крем ректальний за ступенем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ до ректальних засобів за показником «Мікробіологічна чистота».

Ключові слова: м'який лікарський засіб, технологія, фармацевтична розробка, проктологія, екстракт моркви посівної, рутин, реологія, емульсійна система, фармакологічні дослідження

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях:

1. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. № 4. Vol. 8. P. 46-58. DOI:

10.24959/sphhcj.22.274<http://sphhcj.nuph.edu.ua/article/view/2730782> (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

2. Ruban O. A., Al Sayasneh M., Lytkin D. V., Kovalevska I. V. The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. № 4 (1). P. 174-181. DOI: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-174 (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

3. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. №2 (42). P. 20–28. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277562 (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

4. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Maslii Y.S., Herbina N.A. Study of the physico-chemical properties of rectal cream samples with carrot extract and rutin. *News of Pharmacy*. 2024. № 1 (107). P. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.136>. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

5. Selection of antimicrobial substances in the rectal cream composition containing thick extract of carrot and rutin /Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Khokhlenkova N.V.// *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. № 1 (204). P. 13-17. DOI:<https://doi.org/10.5281/zenodo.10838408> (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Тези доповідей конференцій:

6. Аль Саяснех М., Рубан О. А. Дослідження кристалографічних характеристик рутину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.) Харків, НФаУ, 2021. С. 224 – 225.*

7. Аль Саяснєх М., Рубан О. А. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини в терапії геморою. *Topical issues of new medicines development*: матеріали XXVIII Міжнародної наук.-практ. конф. мол. учених та студ. присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка (м. Харків, 18-19 березня 2021 р.). Харків, НФаУ, 2021. С. 146-147.

8. Аль Саяснєх М., Рубан О. А., Грудько В. О. Дослідження з вибору основи м'якого лікарського засобу для лікування захворювання аноректальної зони. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 22 – 23 вересня 2022 р.). Тернопіль, ТНМУ. 2022. С. 49-50.

9. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The Prospect of Using plant raw materials in the Therapy of diseases of the Anorectal area. *Modern Pharmacy. Science and Practice: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference* (Kutaisi. Georgia. 5-30 September 2023). Kutaisi, Georgia. 2023. P. 84-86.

10. Аль Саяснєх М., Рубан О. А., Ковалєвська І. В., Грудько В. О. Вивчення біодоступності діючих речовин з експериментальних зразків крему ректального. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 грудня 2023 р.). м. Київ, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк, 2023. 475 с.

11. Аль Саяснєх М., Рубан О. А., Ковалєвська І. В. Дослідження мікробіологічної чистоти ректального крему з екстрактом моркви та рутином. *Запорізький фармацевтичний форум-2023*: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.). м. Запоріжжя, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. 2023. 5 с.

ABSTRACT

Al Sayasneh Mohammad. Development of the composition and technology of a rectal medicinal product with thick carrot extract.

Dissertation for Doctor of Philosophy degree in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation concerns the theoretical and experimental grounding of the composition, technology and quality control methods of a soft rectal medication (LZ) for the hemorrhoids treatment.

In the first chapter, the multifactorial pathogenesis of hemorrhoids has been proven, which determines the need of a complex effect on the main disease symptoms: pain syndrome, swelling, bleeding, inflammatory process and damage to the rectum mucous membrane, which are manifested by discomfort, itching, pain and burning in the area of the anus.

An analysis of the pharmacotherapy of hemorrhoidal disease was carried out, as a result of which the expediency of using biologically active substances (BAS) of flavonoid origin (rutin) and medicinal plant raw materials (extract of carrot seed root crops) as active pharmaceutical ingredients (APIs) was revealed, the combination of which in the composition of one dosage form (DS) will provide anti-inflammatory, anti-exudative, membrane-protective and antioxidant effects, decrease the permeability and fragility of capillaries, strengthen the cell wall, and reduce thrombocytes aggregation.

The expediency of a soft rectal preparation of emulsion type developing for the hemorrhoids pharmacotherapy has been established. An assortment of additional substances that can be used in development has been analyzed. The choice of the excipients specified in the work, which will ensure the achievement of the necessary biopharmaceutical indicators and the possibility of optimal adhesive layer creating

between the mucous membrane of the anorectal zone and the drug dispersion medium has been grounded.

The algorithm of pharmaceutical development of the rectal cream composition and technology, in accordance with all necessary requirements, has been proposed in chapter two. The ICH Q8 guidelines, which include the following stages: establishment of the target product quality profile; preliminary studies of physical and chemical properties of APIs determination, degradation and potential interaction; screening of drug samples; composition optimization and selection, stability of the drug and its storage conditions determination; pharmacological and specific activity "in vivo" determination. The chapter describes the of the carrot extract (EMPG) characteristics, rutin and additional substances used in the work; methods of organoleptic, physicochemical, biopharmaceutical, rheological, textural, analytical, pharmacological, microbiological studies conducting, which allowed to ground the optimal composition and technology of rectal cream with EMPG and rutin.

In the third chapter, the research results of the Ukrainian pharmaceutical market concerning drugs and dietary supplements that can be used for the pathologies treatment of the anorectal zone have been given. An assortment structure analysis, the cost of pharmaceuticals, and consumption trends was conducted on the basis of the data of the "Equalizer" system of the "Business Credit" company in accordance with the State Register of Medicinal Products of Ukraine and the ATS classification. It has been proven that the market remains import-dependent according to the structure of the producing countries –imported by their nomenclature drugs take from 60 to 90% of the domestic market.

The study of physicochemical properties of EMPG and rutine was carried out. The microelement composition of EMPG was established, the influence of the most commonly used solvents on the crystallographic parameters of AFI was investigated. According to the results of the study, it was established that rutin is best dispensed in purified water, EMPG - in corn oil.

During the development of the soft medicine composition (MLZ), samples were made on gel and emulsion bases of the 1st and 2nd kind. They were studied according

to organoleptic, physicochemical, structural-mechanical and textural properties. It was established that the use of an emulsion base of the O/W type allows to obtain viscosity and texture indicators at the comparison drug level, which will ensure a satisfactory ability for the drug distribution and retaining on the mucosa surface of the anorectal zone.

The release degree of the polyphenolic compounds amount from samples with EMPG was studied by the diffusion method in agar gel, which contained iron (III) chloride as an indicator. The rutin bioavailability was investigated by dialysis through a semipermeable membrane in a phosphate buffer solution (pH 6.8) using the spectrophotometry method. Analysis of the data obtained as a result of the study showed that the most effective release is provided by the excipients used during the manufacture of sample No. 4, which is an O/W emulsion system and contains cetostearyl alcohol and stearic acid as emulsifiers, and corn oil and petroleum jelly as an oil phase.

With the aim of the oil phase choice grounding, the organoleptic and physicochemical properties of samples containing different ratios of corn oil and petroleum jelly, refractive index, viscosity, acid number and oxidation ratio were determined. It was established that with 2.5:1 ratio, the oxidation process occurs more slowly when the temperature increases in 40–80 °C range, which indicates to the influence of petroleum jelly on the reduction of this indicator both in the cold state and at heating.

To determine the optimal distribution of emulsifiers in the cream, a mixture was prepared, which was mixed with cetostearyl alcohol (HLB 16.3) and stearic acid (HLB 15.5) in 1:1, 2:1 and 3:1 ratios. In all samples, the dependence of viscosity indicators on the ratio of emulsifiers was observed. The sample containing surfactants in 2:1 ratio had optimal rheological parameters.

In order to choose a preservative in the cream composition, the minimum inhibitory concentrations of a number of preservatives for *Escherichia coli* culture were determined by the method of serial dilutions. It has been established that the most effective turned out to be SharoSENSE Plus 181 and Sharomix Amplify AM-25, which

showed an inhibitory effect at 480 and 500 ppm concentrations, respectively. SharoSENSE Plus 181 in 0.5% concentration is added to the composition of the drug in accordance with the safety and economy requirements and also their physicochemical properties.

On the basis of the conducted research complex, the composition of the rectal cream under the conventional "Carutin cream" name containing EMPG, rutin, corn oil, petroleum jelly, cetostearyl alcohol, stearic acid, glycerin, SharoSENSE Plus 181 and purified water was developed.

The fourth chapter presents the results of studies as for the optimal grounding of technological regimes of rectal cream with EMPG and rutin manufacturing. Emulsification was carried out at a temperature from 40 to 60°C at a 1000, 2000, 3000 rpm speed. Based on the results of determination of emulsion droplets dispersion by the size and stability of the experimental samples, the following rational emulsification conditions were chosen: temperature 50-55°C, rotor speed 3000 rpm, time - 30 min.

A study of the physicochemical parameters of the rectal cream with EMPG and rutin and the comparison "Procto-Glivenol Cream" drug was conducted. The results indicate to the similarity of the osmotic activity, adhesion time and spreading degree of the samples.

On the basis of the conducted research, a technological scheme for rectal cream obtaining was proposed and the controlled parameters at each stage of the technological process were determined.

Identification methods and API quantification in the drug composition have been developed. Identification of HEMP according to the content of carotenoids and phenolic compounds was routinely carried out by the thin-layer chromatography method. The quantitative determination of carotenoids and the amount of flavonoids calculated to rutin in the studied sample of rectal cream was carried out by the spectrophotometry method. The content of carotenoids was $9.74 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$, flavonoids calculated to rutin - $20.47 \pm 0.63 \text{ mg/g}$.

The shelf life of the developed drug was determined by stability studying during 27 months of storage under two temperature regimes at 5 ± 3 and 25 ± 2 °C. According

to the results of the study, it was determined that the cream under the conventional name "Carutin cream" meets the quality indicators fully to the grounds according to the specification for 27 months.

The fifth chapter presents the results of the pharmacological activity determination of rectal cream performed on the modified model of experimental hemorrhoids and a full-layer stencil board. The obtained data demonstrated the presence of a therapeutic effect of the cream, which was able to reduce the blood vessels permeability in the rectoanal area of rats with experimental hemorrhoids. The presence of a dose-dependent effect of the studied drug in relation to this type of activity was also established. Positive dynamics data of planimetric indicators on the model of stencil wounds indicated the presence of a wound-healing effect of the studied samples and the reference agent. In the result of microbiological studies it has been determined that the rectal cream meets the requirements of the DFU for rectal products according to the "Microbiological purity" by the degree of microbial contamination.

Key words: soft drug, technology, pharmaceutical development, proctology, carrot extract, rutin, rheology, emulsion system, pharmacological research.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	18
Розділ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ М'ЯКОГО РЕКТАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ	24
1.1 Сучасний погляд на патогенез геморою	24
1.2 Основні підходи до фармакотерапії гемороїдальної хвороби	28
1.3 Доцільність розроблення м'якого ректального препарату для фармакотерапії геморою.....	39
Висновки до розділу 1.....	48
Розділ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНОГО М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.....	50
2.1 Теоретичне обґрунтування методології фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу з екстрактом моркви посівної густим та рутином.....	50
2.2 Об'єкти дослідження.....	52
2.2.1 Характеристика АФІ.....	52
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	54
2.3 Характеристика методів досліджень.....	61
Висновки до розділу 2.....	73
Розділ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ МОРКВИ ПОСІВНОЇ ТА РУТИНОМ.....	74
3.1 Аналіз ринку препаратів для консервативного лікування геморою.....	74
3.2 Дослідження фізико-хімічних властивостей рутину та екстракту моркви посівної густого.....	91

3.2.1	Визначення елементного складу густого екстракту коренеплодів моркви посівної.....	91
3.2.2	Визначення розчинності АФІ.....	93
3.3	Розроблення складу основи ректального лікарського засобу.....	101
3.3.1	Дослідження реологічних та біофармацевтичних характеристик зразків на різних основах.....	103
3.3.2	Дослідження фізико-хімічних і текстурних характеристик зразків.....	111
3.4	Визначення природи та вмісту олійної фази емульсійної системи.....	115
3.5	Обґрунтування вмісту поверхнево-активних речовин у складі МЛЗ.....	119
3.6	Обґрунтування вмісту гліцерину в складі препарату.....	121
3.7	Вибір антимікробних речовин у складі крему ректального з екстрактом моркви посівної густим та рутином.....	123
	Висновки до розділу 3.....	132
Розділ 4	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАРУТИН-КРЕМ».....	136
4.1	Обґрунтування технологічних режимів виготовлення крему.....	136
4.2	Дослідження фізико-хімічних властивостей крему ректального.....	143
4.3	Технологічний процес отримання крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем».....	145
4.4	Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ.....	148

4.4.1 Розроблення методик ідентифікації АФІ у складі крему ректального.....	148
4.4.2 Розроблення методики кількісного визначення діючих речовин крему ректального.....	151
4.5 Дослідження стабільності крему ректального.....	159
Висновки до розділу 4.....	163
Розділ 5 ФАРМАКОЛОГІЧІ ТА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО З ЕКСТРАКТОМ МОРКВИ ТА РУТИНОМ.....	164
5.1 Дослідження фармакологічної активності крему ректального з рутином та ЕМПГ.....	164
5.1.1 Вивчення фармакологічної активності на модифікованій моделі експериментального геморою.....	165
5.1.2 Вивчення ранозагоювальної активності крему ректального.....	169
5.2 Вивчення мікробіологічної чистоти розробленого препарату.....	174
Висновки до розділу 5.....	176
ВИСНОВКИ.....	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	179
ДОДАТКИ.....	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активні речовини
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ЕМПГ – екстракт моркви посівної густий
- ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс
- ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
- КУО – колонієутворююча одиниця
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП – лікарських препарат
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- МКЯ – методики контролю якості
- МЛЗ – м'який лікарський засіб
- МНН – міжнародна непатентована назва
- МОФФ – мікронізована очищена фракція флавоноїдів
- НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
- ПАР – поверхнево-активна речовина
- ПГ – пропіленгліколь
- ПЕГ – поліетиленгліколь
- ПЕО – поліетиленгліколь
- ТШХ – тонкошарова хроматографія
- ФР – фармацевтична розробка
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розроблення нових високоефективних ЛП для терапії проктологічних захворювань залишається важливою проблемою колопроктології внаслідок поширеності цих захворювань і обмеженості вітчизняних ЛП, які б діяли на уражені тканини-мішені прямої кишки і водночас забезпечували комплексне раціональне лікування. Одним із найпоширеніших проктологічних захворювань у дорослого населення є геморої. Частота його виникнення у структурі колопроктологічної патології коливається від 34 до 41%. За статистичними даними, поширеність захворювання становить до 130-145 осіб на 1000 дорослого населення. Широко розповсюджуючись, це захворювання в індустріально розвинутих країнах набуває характеру епідемії, що призводить до ураження великої кількості людей працездатного віку, тривалої тимчасової непрацездатності тощо.

Проктологічні захворювання, як правило, мають перебіг з ускладненнями та зазвичай через неефективне лікування переходять у хронічну форму, що дуже ускладнює процес лікування і має враховуватись у консервативній терапії.

Різноманітність ЛЗ, що застосовуються у терапії проктологічних захворювань, свідчить про те, що їх лікування досі залишається невирішеною проблемою в сучасній медицині. Для лікування геморою та інших проктологічних захворювань застосовують численні ЛЗ, зокрема і препарати рослинного походження, у різних ЛФ. Важлива роль у їх комплексній терапії відводиться ректальним мазям, особливе місце з-поміж яких посідають ефективні, а головне, безпечні засоби емульсійного типу з природними компонентами, які мають широкий спектр біологічної активності.

Тому актуальним є розроблення м'якого ректального ЛЗ, який забезпечить досягнення необхідного рівня активності та біофармацевтичних показників за рахунок раціонального вибору АФІ та допоміжних речовин, що забезпечать можливість створення оптимального адгезійного шару між слизовою оболонкою аноректальної зони та дисперсійним середовищем використовуваного ЛП.

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

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

Мета і завдання дослідження. Мета роботи - теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології, розроблення методик контролю якості м'якого ректального ЛЗ з ЕМПГ для лікування геморою.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел щодо етіопатогенезу захворювання на геморою, сучасних напрямів його терапії, препаратів, що використовуються;
- здійснити маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо ЛЗ для лікування геморою;
- дослідити фізико-хімічні властивості АФІ ЕМПГ і рутину та розробити склад МЛЗ на їх основі;
- визначити фізико-хімічні, структурно-механічні, текстурні, біофармацевтичні властивості запропонованого складу;
- розробити раціональну технологію ЛЗ з ЕМПГ та рутином;
- розробити методики якісного та кількісного визначення речовин-маркерів у складі препарату;
- визначити термін та умови зберігання;
- проаналізувати й узагальнити дані фармакологічних та мікробіологічних досліджень нового МЛЗ для лікування геморою.

Об'єкти дослідження: фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу і технології крему ректального з ЕМПГ та рутином; дослідження його фармакологічної активності.

Предмет дослідження: ЕМПГ, рутин, дослідні зразки м'якого ректального ЛЗ з ЕМПГ та рутином, крем ректальний під умовною назвою «Карутин-крем».

Методи дослідження. Під час проведення аналізу літературних джерел та маркетингових дослідженнях були використані бібліосемантичний, аналітичний,

логічний та ретроспективний методи. Для розроблення складу препарату та його дослідження використовували фізико-хімічні (мікроелементний аналіз, визначення розчинності, мікроскопічний аналіз, спектрофотометрія, ТШХ), структурно-механічні (реовіскозиметрія, текстурний аналіз), фізико-хімічні (визначення стабільності, рН, кислотного числа, показника заломлення), біофармацевтичні (метод дифузії в агаровий гель, діалізу крізь напівпроникну мембрану, осмотична активність), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти), фармакологічні (визначення специфічної активності), математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програм Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)) методи досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію виробництва нового крему ректального з ЕМПГ та рутином під умовною назвою «Карутин-крем» (подано заявку у 2023 06090 на патент України на корисну модель «Спосіб отримання м'якого лікарського засобу емульсійного типу для застосування у проктологічній практиці» та заявку а 2023 06095 на патент України на винахід «Фармацевтична композиція м'якого лікарського засобу емульсійного типу для застосування у проктологічній практиці»).

Обґрунтовано оптимальний шлях уведення ЕМПГ та рутину в основу ЛЗ. Уперше встановлено склад допоміжних речовин, який забезпечує біодоступність АФІ, оптимальні осмотичні, структурно-механічні і текстурні властивості. Визначено вид та кількість поверхнево-активних речовин, склад і вміст олійної фази крему та кількість гідрофільного неводного розчиннику гліцерину.

Уперше встановлено показники якості розробленого крему, визначено біофармацевтичні, фізико-хімічні, структурно-механічні властивості препарату, розроблено методики якісного та кількісного визначення каротиноїдів у перерахунку на β -каротин та флавоноїдних сполук у перерахунку на рутин у складі крему ректального. Розроблено раціональну технологію крему під

умовною назвою «Карутин-крем», визначено умови і термін зберігання препарату.

Уперше за результатами фармакологічних досліджень доведено специфічну активність розробленого препарату та підтверджено його мікробіологічну чистоту.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведених досліджень розроблено та запропоновано новий оригінальний ЛЗ у формі крему ректального з ЕМПП та рутином під умовною назвою «Карутин-крем» для лікування геморою. Розроблено специфікацію на препарат та запропоновано раціональну технологію його виробництва. Технологію апробовано в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 21 листопада 2023 р.).

Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 22.12.2023 р.); кафедри фармації Буковинського національного медичного університету (акт впровадження від 09.02.2024 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 22.01.2024 р.); кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 22.12.2023 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 18.01.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Здобувач особисто провів аналіз даних літератури щодо етіопатогенезу геморою, терапії, сучасних підходів до створення ЛЗ для його лікування та дослідив фармацевтичний ринок України щодо асортименту таких препаратів.

Разом з науковим керівником здобувач визначив мету, завдання та запропонував алгоритм досліджень. Здобувачем виконано дослідження з обґрунтування складу і технології крему ректального для лікування геморою,

визначення його фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних властивостей та показників якості. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення каротиноїдів і флавоноїдів у складі препарату, досліджено стабільність препарату в процесі зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих у препараті речовин розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом к. фарм. н., доц. В. О. Грудько; мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Н. В. Хохленкової; текстурні дослідження проведено на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Ю. Бернатонієне; фармакологічні дослідження проведено під керівництвом заступника директора з наукової роботи Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ к. біол. н. Д. В. Літкіна; дослідження мікроелементного складу зразків проведено на базі НТК «Інститут монокристалів НАНУ» під керівництвом молодшого наукового співробітника О. В. Гришиної.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Н. А. Гербіною, В. О. Грудько, О. М. Євтушенко, О. Ф. Дунаєвською, І. В. Ковалевською, Д. В. Літкіним, Ю. С. Маслій, Н. В. Хохленковою, здобувачем виконано планування та проведення експериментальних досліджень, розроблено методики контролю якості ЛП, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку. Дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських

препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2021); XXVIII Міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів, присвячена 150-річчю від дня народження М. О. Валяшка, «Topical issues of new medicines development» (Харків, Україна, 2021); IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, Україна, 2022); Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference «Modern Pharmacy. Science and Practice» (Кутаїсі, Грузія, 2023); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармац. ф-ту Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, Україна, 2023); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум-2023» (Запоріжжя, Україна, 2023).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 207 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 142 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями та 46 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменування.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ М'ЯКОГО РЕКТАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ
(огляд літератури)

1.1 Сучасний погляд на патогенез геморою

У структурі колопроктологічних захворювань геморою посідає перше місце, вражаючи значну кількість дорослого населення (за різними даним 10-15% [1, 2]). За даними Державного експертного центру, поширеність геморою становить приблизно 130-145 випадків на 1000 дорослого населення [3, 4], а у рекомендаціях асоціації колопроктологів України вказані дані щодо частки геморою з-поміж захворювань товстої кишки, яка сягає 42% [4]. У Європі питома вага гемороїдальної хвороби становить від 39 до 64%, у США геморою діагностується у понад 1 млн населення на рік [5, 6].

Слід зазначити, що геморою є причиною або супроводжує багато інших хвороб прямої кишки, істотно знижує якість життя пацієнтів і може стати причиною тимчасової непрацездатності осіб середнього віку. Крім того, ця патологія характеризується можливістю розвитку різних ускладнень, які можуть призводити до виражених порушень загального стану пацієнтів (наприклад, до тяжкої постгеморагічної анемії) [4].

Сьогодні існують десятки фармакологічних препаратів, що застосовуються для консервативного лікування геморою, проте у 20-35% хворих виникає необхідність у хірургічному лікуванні [7, 8]. Для вирішення проблеми ефективного консервативного лікування геморою актуальною є розробка лікарських засобів із широким спектром терапевтичної дії та комплексним впливом на основні ланки патогенезу його розвитку і клінічні прояви.

Під захворюванням «геморою» розуміють комплекс патологічних процесів, що призводять до гіпертрофії кавернозних вен внутрішнього та

зовнішнього гемороїдальних сплетень прямої кишки, що виявляється періодичною кровотокою з вузлів, їх випаданням з анального каналу та частим запаленням [3].

Основою гемороїдальних вузлів є кавернозні утворення, які в процесі нормального ембріогенезу закладаються в дистальному відділі прямої кишки вище за зубчасту лінію (внутрішні вузли) і під шкірою промежини (зовнішні вузли) [3, 9]. Причиною збільшення гемороїдальних вузлів є порушення кровообігу в кавернозних утвореннях та зміни сполучної тканини. Ці зміни відбуваються найчастіше під дією низки несприятливих факторів, з-поміж яких виділяють: сидячий спосіб життя, неправильне харчування, тривалі запори, підвищене фізичне навантаження, захворювання органів малого таза, вагітність, зловживання алкоголем [10, 11]. Під дією цих факторів гемороїдальні вузли збільшуються у розмірах, починають кровоточити, зміщуються у дистальному напрямку, водночас наростають процеси дистрофії і гемороїдальні вузли починають випадати з анального каналу.

Відповідно до сучасної теорії патогенезу геморою порушення гемодинаміки в гемороїдальних вузлах, а саме дисфункція артеріального притоку та венозного відтоку крові, призводить до їх гіпертрофії [12]. Великого значення для збільшення кавернозної тканини прямої кишки надають місцевій регуляції кровообігу, зміні у функціонуванні равликових артерій та відхідних вен [9, 13].

Зазначається, що ці зміни відбуваються через виділення ацетилхоліну та катехоламіну, які можуть викликати відкриття артеріовенозних анастомозів та звуження венул, що призводить до посиленого припливу артеріальної крові до кавернозних вен та утруднення відтоку [10]. Протягом тривалого часу пацієнти можуть відчувати дискомфорт, незручність у задньому проході, відчуття стороннього тіла.

Далі у разі збільшення обсягу внутрішніх гемороїдальних вузлів відбувається стоншення слизової оболонки, що покриває їх, і стінок вен, а це, зі свого боку, спричиняє їхнє легке пошкодження під час дефекації [12].

Унаслідок збільшення внутрішніх гемороїдальних вузлів за об'ємом та масою відбуваються дистрофічні зміни у фіброзно-м'язовому каркасі прямої кишки, а гемороїдальні вузли під власною вагою поступово зміщуються в дистальному напрямку. Це призводить до їхнього випадання [13, 14, 15].

Окрім аномально розширеного судинного каналу та деструктивних змін підтримувальної тканини гемороїдальних вузлів, з'являються нові докази щодо зв'язку гіперперфузії аноректальної ділянки і якоюсь мірою запалення тканин [13]. Так, дослідження щодо морфології та гемодинаміки артеріального забезпечення анального каналу виявило гіперперфузійний стан гемороїдального сплетення у пацієнтів з гемороєм, що свідчить про порушення регуляції судинного тонуусу в гемороїдальній тканині. Крім того, було показано, що гемороїдальна тканина містить деякі запальні клітини та новоутворені мікросудини [4, 15, 16].

У кожного гемороїдального вузла є два компоненти: один (внутрішній) над зубчастою лінією анального каналу, другий (зовнішній), розташований нижче зубчастої лінії. Між вказаними компонентами гемороїдального вузла зазвичай є виражений розділовий жолобок. Крім того, вказані компоненти покриті різним за будовою епітелієм: зовнішня частина вузла покрита шкірою або плоскоклітинним, незроговілим епітелієм (анодерма), внутрішня — вкрита циліндричним епітелієм [9]. Залежно від переважання того чи іншого компонента гемороїдальні вузли умовно поділяють на внутрішній, зовнішній і комбінований.

Відповідно до сучасної класифікації залежно від вираженості характерних симптомів гемороїдальних вузлів має чотири стадії тяжкості [16]:

I ступінь – гемороїдальні вузли залишаються в межах відхідника, клінічні прояви – виділення незміненої (червоної) крові під час чи після акту дефекації;

II ступінь – випадання вузлів під час дефекації і самостійне їх вправлення, клінічні ознаки: виділення незміненої (червоної) крові під час чи після акту дефекації, випадання вузлів, виділення слизу, свербіж, дискомфорт;

III ступінь – випадання вузлів під час дефекації з необхідністю вправлення їх руками, клінічні ознаки: такі самі, як при I та II ступенів, плюс випадання з відхідника вузлів у разі фізичного навантаження;

IV ступінь – випадання і укривання виразками вузлів, виділення незміненої (червоної) крові під час чи після акту дефекації, виразки, виділення слизу, свербіж, порушення замикальної функції клінічного (анатомічного) анального каналу, що виявляється нетриманням калу і газів.

Кровотеча є, швидше, не ускладненням, а основним і нерідко єдиним симптомом хронічного геморою та має місце на всіх стадіях його розвитку [17, 18]. Однак тривалі кровотечі за геморою швидко призводять до анемізації хворого, тому анемія, що виникла внаслідок гемороїдальних кровотеч, має розглядатись як ускладнення геморою. Діагноз геморою має бути поставлений на основі характерних скарг хворого та після його обов'язкового проктологічного огляду [9].

Простий (неускладнений, хронічний) геморою II-III ступенів вимагає медикаментозного лікування. Профілактикою ускладнень захворювання у цієї групи хворих є нормалізація фізіологічного акту дефекації і гігієна промежини після випорожнення [10, 19].

Окремо виділяють ускладнення геморою у вигляді тромбозу гемороїдальних вузлів, яке нерідко називають гострим гемороєм, і вторинний (симптоматичний) геморою.

Класифікація гострого тромбозу гемороїдальних вузлів [9]:

I стадія — тромбоз поодинокого гемороїдального вузла без клінічних ознак запалення суміжних тканин;

II стадія — тромбоз одного або декількох вузлів, що супроводжується тромбофлебітом, періанальним набряком, виразкуванням поверхні вузла, порушеннями акту дефекації через виражений біль;

III стадія — глибокий тромбоз гемороїдальних вузлів, ускладнений їх некрозом, парапроктитом, тромбофлебітом;

IV стадія — глибокий тромбоз гемороїдальних вузлів з наявністю гнійно-септичних та інших ускладнень.

Отже, під час розроблення нових лікарських засобів (ЛЗ) для лікування геморою слід враховувати патогенез кожної стадії та раціональність застосування консервативної терапії на кожній з них.

1.2 Основні підходи до фармакотерапії гемороїдальної хвороби

Вибір методу лікування залежить від ступеня тяжкості хронічного геморою та наявності ускладнень (кровотечі, тромбозу, некрозу, запалення, виразкування гемороїдальних вузлів).

На початкових стадіях хронічного геморою (I-II стадії) за відсутності ускладнень захворювання та локальних змін у періанальній зоні й на поверхні вузлів базовим підходом є призначення консервативної терапії [16, 20, 21]. Головною метою фармакотерапії є зменшення інтенсивності клінічних проявів, зниження частоти загострень, їх тяжкості й тривалості.

Основним підходом консервативної базової терапії на початкових стадіях є застосування проносних засобів та венотоніків. Проносний ефект мають клітковина (висівки – нерозчинна клітковина, іспагол; псиліум – розчинна клітковина), препарати зі стимулювальною дією (сена, бісакодил), засоби, що сприяють розм'якшенню фекалій (вазелінове масло, рослинна олія) та осмотичні засоби (лактuloза, гідроксид магнію, сорбіт, лактит) [22, 23]. Венотонічні препарати мають венотонізувальну та ангіопротекторну дію, зменшують

розтяжність вен та веностаз, покращують мікроциркуляцію, знижують проникність капілярів та підвищують їх резистентність [22, 24].

Слід зазначити, що важливе місце під час консервативного лікування посідає профілактика загострення захворювання, його прогресування, що є обов'язковою складовою успіху. Особливо слід відзначити, що безперечною умовою успішного лікування геморою є нормалізація роботи органів травлення, передусім має значення консистенція кишкового вмісту і його пасаж по товстій кишці.

Геморой, ускладнений гострим аноректальним тромбозом, гемороїдальними кровотечами, підлягає хірургічному лікуванню [23]. В інших випадках лікувальний підхід будується на принципі «від простого до складного» – консервативна терапія; за неефективності – малоінвазивне хірургічне лікування (латексне лігування, доплерівська дезартеризація, лазерна гемороїдопластика, інфрачервона фотокоагуляція, радіочастотна абляція); за рецидиву – радикальне хірургічне лікування (зокрема операція Міллігана-Моргана, Уайтхеда) [26-28].

Для фармакотерапії ускладнених форм геморою використовують комбінації препаратів різних фармакологічних груп [29, 30]. Окрім венотоніків та проносних засобів, застосовують антикоагулянти, дезагреганти, протизапальні нестероїдні і стероїдні препарати, кровоспинні, антисептики, антихолінергічні препарати [3, 4, 9, 31-37].

Отже, бачимо, що лікування геморою потребує застосування комбінації діючих речовин різних фармакологічних груп з метою впливу на основні симптоми захворювання. Під час розроблення нового антигемороїдального засобу для консервативного застосування вищенаведені фактори свідчать про доцільність створення комбінованого ЛЗ.

До базисної фармакотерапії геморою входять як системні, так і місцеві ЛЗ, які застосовуються у вигляді гелів, кремів, мазей та супозиторіїв [3, 38, 39]. Як

місцеві ЛЗ застосовують ті, що виявляють протизапальну, протинабрякову, протисвербіжну, кровоспинну та знеболювальну дію (табл. 1.1) [4, 32, 40-45].

Таблиця 1.1

Основні терапевтичні ефекти лікарських засобів, що застосовуються у фармакоterapiї геморою

Ефект	Лікарський засіб (речовина)
Знеболювальний	НПЗЗ, глюкокортикоїди, місцеві анестетики, МОФФ
Кровоспинний	Гемостатики, фенілефрин, МОФФ
Протизапальний	НПЗЗ, глюкокортикоїди, МОФФ, діосміни
Протинабряковий	Фенілефрин, гепарин, НПЗЗ, глюкокортикоїди, МОФФ, діосмін, рутин, гесперидин
Капіляропротективний	МОФФ, діосмін, рутин, гесперидин
Реологічний	Гепарин, НПЗЗ, МОФФ, рутин
Профібринолітичний	Гепарин, МОФФ, діосміни
Протекція венозних клапанів та венозної стінки	МОФФ

За *больового синдрому* рекомендовано застосування ненаркотичних анагетиків, місцевих анестетиків (бензокаїн, лідокаїн тощо) та місцевих комбінованих препаратів у вигляді гелів, кремів, мазей та супозиторіїв, що містять компоненти, які мають знеболювальний, протизапальний (комбінації лідокаїн та флуокортолон), загоювальні ефекти (комбінації з цинком сульфатом тощо), а також мікронізована очищена фракція флавоноїдів (МОФФ) [22, 24, 42]. За *тромбозу гемороїдальних вузлів* рекомендовано застосування антикоагулянтів місцевої дії (мазі, що містять гепарин), а також системних флеботонічних препаратів, що містять МОФФ, діосмін, гесперидин, рутозиди, зокрема рутин, та інші флавоноїди [3, 7, 16]. За *тромбозу гемороїдальних вузлів, ускладненого*

запаленням навколишніх м'яких тканин (у разі, якщо виключено гнійно-запальний процес) рекомендовано використання комбінованих препаратів, що містять знеболювальні, протизапальні і тромболітичні компоненти (наприклад, комбінації флуокортолон та лідокаїн), а також системних флеботонічних препаратів, що містять МОФФ, діосмін, гесперидин, рутозиди та інші флавоноїди [3, 4, 29]. Для купірування запалення та знеболювання рекомендовано топічні препарати, що мають протизапальні та знеболювальні властивості (наприклад, комбінація флуокортолону та лідокаїну) та системні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) з комбінованою дією (кетопрофен, диклофенак, індометацин тощо) [4, 9, 32]. За гемороїдальних кровотеч рекомендовано використання місцевих препаратів з компонентами, які мають кровоспинні або судинозвужувальні властивості у вигляді мазей і супозиторіїв з фенілефрином, системних гемостатичних препаратів (етамзилат натрію, тронексамова кислота), а також МОФФ [9, 40, 41]. Кожна група діючих речовин, що застосовуються у складі антигемороїдальних засобів (табл. 1.2), має свої особливості застосування, що обумовлює необхідність їх аналізу.

Больовий синдром у разі геморою частіше пов'язаний із запаленням тромбованого гемороїдального вузла або виникненням гострої анальної тріщини. Тому для усунення больового синдрому показано застосування ненаркотичних анагетиків та місцевих комбінованих знеболювальних препаратів.

До місцевих анестетиків належать лідокаїн, новокаїн, тримекаїн, бензокаїн та прокаїн. Місцевоанестезувальна дія лідокаїну характеризується більшою вираженістю і тривалістю порівняно з новокаїном і прокаїном. Механізм місцевоанестезувального ефекту лідокаїну полягає у стабілізації нейрональної мембрани, зниженні її проникності для іонів натрію, що перешкоджає виникненню потенціалу дії і проведенню імпульсів [42, 46].

Бензокаїн оборотно знижує проникність мембрани нейронів для іонів натрію, пригнічуючи деполяризацію [40, 47]. Так пригнічується генерація та проведення нервових імпульсів. Прокаїн порушує генерацію та проведення

нервових імпульсів переважно у нем'єлінових волокнах. Препарат взаємодіє з натрієвими каналами, блокує потік іонів натрію, змінює потенціал дії мембран нейронів, не впливаючи на потенціал спокою, і таким чином виявляє місцеву анестезувальну дію [42, 48].

Таблиця 1.2

Основні лікарські засоби для консервативного лікування геморою

Група	Речовина	Спосіб застосування
Флавоноїди	МОФФ	Системні пероральні препарати
	Діосмін	
	Рутин	
	Гесперидин	
Глюкокортикоїди	Преднізолон	Місцеві препарати (мазі, супозиторії)
	Гідрокортизон	
	Флуокортолон	
НПЗЗ	Кетопрофен	Системні пероральні та парентеральні (внутрішньом'язово та внутрішньовенно) препарати
	Диклофенак	
	Індометацин	
Антикоагулянти	Гепарин	Місцеві препарати (мазі, супозиторії)
Антиконгестанти	Фенілефрин	Місцеві препарати (мазі, супозиторії)
Гемостатики	Етамзилат	Системні пероральні та парентеральні (внутрішньом'язово та внутрішньовенно) препарати
	Транексамова кислота	
Анестетики	Лідокаїн	Місцеві препарати (мазі, супозиторії)
	Бензокаїн	

Місцеві анестетики широко представлені у складі комбінованих препаратів, що застосовуються для фармакотерапії геморою. Так, бензокаїн входить до складу ректальних свічок, що містять також вісмуту субгалат, оксид цинку та ментол. Дія цих супозиторіїв зумовлена ефектами компонентів, що

входять до їх складу, цей препарат виявляє місцевоанестезувальну, протизапальну та в'язучу дію, сприяє загоєнню дефектів слизової оболонки.

Тромбоз гемороїдальних вузлів є показанням до застосування антикоагулянтів місцевої дії, до яких належать місцеві препарати гепарину та його комбінації. Гепарин пригнічує низку факторів згортання крові: тромбін (IIa), а також XIIa, XIa, IXa, Xa та калікреїн. Його призначення для лікування геморою зумовлено патофізіологічно: гепарин показаний для попередження тромбозу гемороїдальних вузлів та лікування у разі його виникнення. Також гепарин має протизапальні властивості. Місцева терапія цим препаратом уже багато років вважається невід'ємним компонентом консервативного лікування геморою [3, 49]. Застосування гепарину в комплексі з кортикостероїдами та анестетиками розширює дію засобу. Як препарат для місцевого лікування геморою добре зарекомендувала себе комбінація гепарину, преднізолону та полідоканолу. Гепарин, порушуючи перехід протромбіну в тромбін, у разі місцевого застосування перешкоджає утворенню тромбів, крім того, він має протизапальну та протинабрякову дію. Преднізолон має потужну протизапальну дію за місцевого застосування, зменшуючи набряк, свербіж та відчуття печіння. Полідоканол чинить місцеву анестезувальну дію, за силою рівну лідокаїну, але на відміну від останнього полідоканол рідше викликає алергійні реакції. Крім того, полідоканол виявляє протисвербіжну та знеболювальну дію. Завдяки вищевказаним клінічним ефектам полідоканол застосовується для лікування геморою та його ускладнень [48].

ЛЗ, що містять гепарин, є препаратами вибору у разі гострого тромбозу гемороїдальних вузлів, проте вони досить ефективні за будь-якої форми геморою. У разі призначення місцевих гепариновмісних препаратів повне розсмоктування тромботичних мас відбувається не раніше ніж через 4-8 тижнів від початку терапії. Відносним протипоказанням до місцевого лікування гепарином є порушення системи згортання крові [9].

У 70-80 % випадків тромбоз гемороїдальних вузлів ускладнюється переходом запалення на підшкірну жирову клітковину, періанальну ділянку [4,

7, 49]. Водночас вказані вище препарати застосовуються у поєднанні з протизапальними місцевими препаратами.

Місцеве застосування кортикостероїдів (гідрокортизон, флуокортолон) дозволяє досягти швидкого купірування запальної реакції в осередку запалення [22, 29, 50]. За місцевого застосування гідрокортизон виявляє протизапальний, протиалергічний, судинозвужувальний та протисвербіжний ефекти. Механізм дії пояснюється тим, що гідрокортизон блокує метаболізм арахідонової кислоти та пригнічує синтез прозапальних медіаторів [9, 34, 50]. Так, наприклад, гідрокортизон із сульфатом цинку випускають у формі ректальних супозиторіїв. Сульфат цинку за місцевого застосування сприяє загоєнню ушкоджень слизової оболонки прямої кишки [30]. Ректальні супозиторії з гідрокортизоном і сульфатом цинку рекомендують застосовувати для лікування зовнішнього та внутрішнього геморою, тріщин прямої кишки, ректальних свищ, ерозій і виразок прямої кишки та періанальної ділянки, проктиту, екземи, дерматиту періанальної ділянки. Вони зменшують вираженість запального процесу та свербіжу. Важливо, що у разі застосування у рекомендованих дозах місцеві препарати, що містять гідрокортизон і сульфат цинку, не виявляють системної дії [22, 30]. Застосовують гідрокортизон і в комбінаціях з антибіотиками, наприклад, у формі мазі з окситетрацикліном, механізм дії якого полягає у пригніченні синтезу білка мікроорганізмів. Препарат чинить бактеріостатичну дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії. Флуокортолон пригнічує запальні та алергічні шкірні реакції, а також полегшує такі суб'єктивні прояви, як свербіж, відчуття печіння та болю, зменшує розширення капілярів, набряк інтерстиціальних клітин та інфільтрацію тканин, інгібує проліферацію капілярів [50]. Випускають у вигляді мазі в комбінації з анестетиком.

Також як протизапальний та ранозагоювальний компонент до складу місцевих моно- або комбінованих препаратів, що застосовують у лікуванні геморою, входить метилурацил. Метилурацил активує клітинний і тканинний імунітет, стимулює роботу імунокомпетентних клітин, що продукують активні

компоненти, які стимулюють процес загоєння ран і відновлення нормальної структури тканин [40].

Метилурацил випускають у різних лікарських формах, які діють системно і місцево. Супозиторії з метилурацилом використовують у терапії різних проктологічних захворювань. Завдяки застосуванню препарату загоєння ран прискорюється, підвищуються захисні функції клітин і тканин. Супозиторії також мають протизапальну дію. Метилурацил чинить позитивну лікувальну дію на геморої, швидко зменшуючи вузли і больовий синдром. Препарат можна застосовувати як репаративний засіб, що максимально прискорює загоєння тканин після операцій з видалення гемороїдальних вузлів. Також метилурацил призначають для безопераційного лікування невеликих вузлів, які часто з'являються у жінок після пологів. Для лікування геморою можна застосовувати метилурацил у вигляді мазі або супозиторіїв, які вводяться глибоко в пряму кишку, а маззю змащують слизову оболонку та гемороїдальні вузли [7, 9].

Часто до складу місцевих засобів комбінованої дії входять антисептичні та протимікробні компоненти. Нанесений на рани та слизові оболонки ксероформ, який входить до складу місцевих препаратів комбінованої дії, утворює альбумінати, які, зі свого боку, створюють захисний шар [40, 43]. Так, ксероформ у разі місцевого застосування у складі антигемороїдальних засобів перешкоджає колонізації рани патогенними організмами. Сульфат цинку виявляє неспецифічну протимікробну дію, зумовлену коагуляцією білків оболонки мікробної клітини. Крім того, він виявляє в'язучу, підсушувальну та імуномодулювальну дію.

Кровотеча з гемороїдальних вузлів, що не припиняється впродовж години, є ознакою гострого процесу. У разі кровотечі слід чітко оцінити величину крововтрати, її активність та вираженість постгеморагічної анемії [9, 18]. Для системної фармакотерапії застосовують етамзилат натрію і транексамову кислоту (парентерально та перорально). Для усунення гострого процесу застосовують супозиторії, що містять адреналін. Поряд з цим застосовують

місцеві гемостатики, що містять фібриноген і тромбін, в анальному каналі вони розсмоктуються, утворюючи фібринову плівку [3, 18].

Оскільки геморої є судинною патологією нормальної фізіологічної кавернозної тканини кінцевого відділу прямої кишки, доцільно використовувати засоби, які діють як судинні протектори, підвищують венотонус та поліпшують мікроциркуляцію. Застосування таких флеботропних препаратів є основою загального лікування [4, 51].

Так, викликають інтерес біофлаваноїди діосмін та гесперидин з групи ангіопротекторів, капіляростабілізуючих засобів. Еталонний флеботропний препарат містить МОФФ, до складу якої входять 90 % діосміну (діосметин-7-рамноглюкозид) та 10 % інших флавоноїдів (гесперидин, діосметин, лінарин та ізорхоїфолін), що визначаються як гесперидин [52]. Діосмін і гесперидин виявляють венотонічну та ангіопротекторну дію, знижують розтяжність вен і веностаз, сприяють поліпшенню мікроциркуляції, зменшують проникність капілярів та набряк тканин [53]. У дослідженнях показано, що у разі прийому ЛЗ, що містять флавоноїди, значно знижується ризик гемороїдальних кровотеч, частота рецидивів геморою, зменшується вираженість болю і свербіж в аноректальній ділянці. Крім того, діосмін і гесперидин зменшують вираженість больового синдрому, дискомфорту в аноректальній ділянці та знижують ризик розвитку кровотеч після проведення хірургічної гемороїдектомії [52, 53]. Також у разі прийому діосміну та гесперидину протягом 3 міс. знижується ймовірність виникнення рецидиву кровотечі [54]. Препарати, що містять діосмін та гесперидин у поєднанні з антибіотиками та нестероїдними протизапальними препаратами, рекомендовані хворим з гемороєм у післяопераційний період [35, 42]. Застосовують у симптоматичному лікуванні пацієнтів з гострим гемороєм у формі таблеток, але існують дослідження вітчизняних науковців щодо розробки місцевого ЛЗ у формі супозиторіїв з діосміном і гесперидином [42, 55].

У складі антигемороїдальних засобів завдяки широкому спектру терапевтичної активності та низької токсичності застосовують і БАР природного походження, до яких можна віднести й розглянуті вище біофлаваноїди. Окрему

увагу слід приділити застосуванню іншого біофлавоноїду — рутину, який як флеботонік застосовується для системного та місцевого лікування гострого геморою як окремо, так і в комплексі з іншими АФІ [39, 56].

Рутин має властивості вітаміну Р; інгібує гіалуронідазу, захищає гіалуронову кислоту та колаген від деполімеризації, а аскорбінову кислоту від окиснення, чим створює умови для її тривалішої дії. Має здатність (особливо у поєднанні з аскорбіновою кислотою) ущільнювати стінки судин і зменшувати їхню ламкість [39]. Тому його застосовують для профілактики і лікування авітамінозу, для лікування захворювань, які супроводжуються підвищенням проникності судин (геморагічні діатези, крововиливи в сітківку очей, капіляротоксикози, променева хвороба, септичний ендокардит), а також для профілактики та лікування уражень капілярів. Крім того, рутин виявляє радіопротекторну, антиоксидантну, спазмолітичну, ранозагоювальну, антидотну, протиалергійну, протизапальну, антивірусну дію, полегшує стан онкологічних хворих, які отримують променеви терапію, є засобом запобігання церебральним крововиливам. У разі місцевого застосування рутин характеризується високими антиоксидантними властивостями та сприяє підтримці тону судин, знижує проникність та ламкість капілярів, зміцнює клітинну стінку, зменшує агрегацію тромбоцитів, має протизапальний ефект, бере участь в окисно-відновних процесах. Крім того, рутину властиві такі ефекти, як зменшення ексудації рідкої частини плазми крові та діapedезу клітин крові крізь судинну стінку. Рутин сприяє зменшенню набрякового та больового синдромів і трофічних порушень [4, 39].

Рутин є глікозидом флавоноїду кверцетину. Хімічні структури обох дуже схожі і відрізняються тільки глікозидами та кількістю гідроксильних функціональних груп у цих функціональних групах. Тому і кверцетин, і рутин використовують для захисту судин, оскільки вони знижують проникність капілярів. В організмі він приєднується до іона заліза, запобігаючи його зв'язуванню з перекисом водню, внаслідок чого утворюються високореактивні вільні радикали, що обумовлює його антиоксидантні властивості [39, 40].

Серед біологічно активних речовин природнього походження зупинимось на рослинних складових. Загалом у терапії геморою перспективними є лікарські рослини: полин, пижмо звичайне, гірчак печечуйний, брусниця звичайна, дивина звичайна, лопух, алое, ромашка аптечна, перстач, деревій тощо, які мають широкий спектр фармакологічних властивостей (протизапальна, в'яжуча, болезаспокійлива, протимікробна, ранозагоювальна дії) [39, 57-60].

Для місцевого застосування використовують мікроклізми з настоєм ромашки, звіробою, кори дуба, супозиторії та мазі з іншими біологічно активними речовинами або в комбінації – апілак, анузол, з обліпиховим маслом тощо, в основному, як додаткову терапію.

Часто у складі комплексних препаратів для місцевого застосування трапляються густий екстракт кори каштану кінського, який підвищує еластичність вен, густий екстракт з коренів беладони, який чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи, екстракт беладони, який виявляє спазмолітичну та знеболювальну дію, екстракт гінкго білоба, виявляє антиагрегантний ефект шляхом стабілізації мембран еритроцитів і тромбоцитів, розширює просвіт судин, зміцнює судинні стінки та підвищує тонус вен, знижує проникність судинної стінки, виявляючи протинабрякову дію, тощо [61-64].

За аналізом можливих діючих компонентів для створення ЛЗ ми вважаємо перспективним використання нових джерел рослинної терапії геморою, зокрема ЕМПГ [65]. Фармакологічними дослідженнями виявлено помірну протизапальну, антиексудативну, мембранопротекторну та антиоксидантну активність моркви посівної коренеплодів екстракту за рахунок вмісту фенольних речовин (флавоноїдів, фенолокіслот), сполук терпенової природи (каротиноїдів) [66, 67]. Установлено, що екстракт пригнічує ріст *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* [68].

Рослинні засоби також представлені комплексними препаратами для місцевого застосування, що містять як діючі речовини, наприклад, екстракт беладони, ксероформ, цинку сульфат; бензокаїн, екстракти ромашки, беладони,

трави раїтніка, кори каштану кінського, кореневища перстачу прямостоячого, трави деревію; лідокаїну гідрохлорид, екстракти кори дуба і насіння каштану кінського тощо. Дія комплексних препаратів зумовлена ефектами компонентів, що входять до їх складу. Але все-таки слід зауважити, що до складу більшості комбінованих місцевих засобів входять глюкокортикостероїди та НПЗЗ, а це підвищує вірогідність побічних ефектів, зокрема пригнічення репаративних процесів слизової оболонки прямої кишки [9, 46, 48].

Наведений огляд свідчить про раціональність комплексної консервативної терапії геморою та перспективність застосування ЛЗ, що містять БАР природного походження, які забезпечують широкий спектр властивостей, високу ефективність та безпеку і добре переносяться пацієнтами.

Виходячи з обраної нами стратегії розроблення ЛЗ для консервативної терапії геморою з комбінацією природних рослинних складових (ЕМПГ та рутину), наступним етапом стало обґрунтування раціональної ЛФ.

1.3 Доцільність розроблення м'якого ректального препарату для фармакотерапії геморою

Наведений вище огляд дозволяє стверджувати, що у сучасній проктологічній практиці для лікування геморою широкого застосування набули засоби для місцевої фармакотерапії, що пов'язано з низкою їхніх переваг: можливістю поєднання в одному препараті декількох інгредієнтів різноспрямованої дії, що дозволяє одночасно впливати на різні ланки патологічного процесу; відносною простотою застосування; забезпеченням протягом тривалого часу високої концентрації діючих речовин безпосередньо у місці нанесення препарату; меншою кількістю системних побічних ефектів; поєднанням місцевої і резорбтивної дії [69 - 71].

До основних груп ректальних препаратів, що наведено у відповідній статті ДФУ, належать: супозиторії, ректальні капсули, ректальні розчини, емульсії та

суспензії, порошки і таблетки для ректальних розчинів та суспензій, м'які ректальні препарати, ректальні піни, ректальні тампони [72].

Не викликає сумніву, що сучасний арсенал антигемороїдальних засобів для місцевого застосування повинен максимально спрощувати лікареві і пацієнтові процес лікування. Також слід зазначити, що в терапії проктологічних захворювань рідкі ЛФ застосовуються як додаткові засоби у вигляді клізм та ванночок. Необхідність забезпечення зручності застосування і тривалості дії АФІ у місці нанесення препарату обумовлює переважання на фармацевтичному ринку для фармакотерапії геморою м'яких препаратів та супозиторіїв [32, 38, 39, 42].

Але також слід зазначити, що введення супозиторіїв пацієнтом не завжди виконується правильно: додатково травмуються гемороїдальні вузли, супозиторій часто випадає назовні, не встигаючи розтанути і розподілитися по стінках анального каналу. До того ж у разі зовнішнього і комбінованого геморою виникає необхідність нанесення лікарської основи не тільки на стінки анального каналу, але і на періанальну шкіру, що обумовлює перевагу використання таких м'яких лікарських форм, як мазі, креми, гелі (процес їх уведення завдяки наявності ректальних наконечників максимально полегшений) [9]. Тому з-поміж засобів місцевої терапії доцільніше зупинитись на м'яких ректальних препаратах, до яких відносять креми, гелі або мазі.

З погляду технології ліків вони відрізняються за фізико-хімічними властивостями та комбінацією допоміжних речовин основи ЛФ, у якій рівномірно розподіленні АФІ, також за необхідності додатково вводяться стабілізатори, поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти та інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування [74-76].

Основи-носії є основною масою м'яких ректальних ЛФ. Вони тісно контактують як з АФІ, так і з оболонкою стінки анального каналу і періанальною шкірою. Основа впливає на стан, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу тієї ділянки шкіри чи оболонки, на яку нанесено засіб [74]. Основа також вступає у складну взаємодію з уведеними до її складу АФІ [77]. Одночасно

підвищується або знижується стабільність препарату, підвищується або уповільнюється вивільнення і всмоктування діючої речовини, підсилюється або послаблюється її фармакологічна дія [69, 74, 78]. Допоміжні речовини значною мірою впливають на прояв різноманітних побічних ефектів АФІ [70, 79-81]. Тобто хімічна індиферентність, стабільність, відсутність подразливої та сенсibiliзувальної активності, зрештою, економічна доступність і нескладність технологічної переробки зумовлюють необхідність вибору основи для ректальних засобів.

Враховуючи вищенаведене, доцільним є раціональний вибір допоміжних речовин, які забезпечать досягнення необхідних біофармацевтичних показників та можливість створення оптимального адгезійного шару між слизовою оболонкою аноректальної зони та дисперсійним середовищем лікарського препарату.

З технологічного погляду зручно розглядати класифікацію МЛФ за типом основ: гідрофільні (гелі високомолекулярних сполук, гелі неорганічних речовин, поліетиленоксидні, фітостеринові гелі), гідрофобні (жирові, силіконові, вуглеводні), дифільні (абсорбційні сплави ліпофільних основ з емульгаторами, емульсії типу о/в, в/о) [69, 70].

З-поміж жирових основ використовують жири тваринного походження (свинячий, гусячий тощо) та олії рослинного походження (персикова, мигдалева, арахісова тощо). Вазелін є однією з найпопулярніших вуглеводневих основ у МЛФ, окрім нього, також використовують парафін, церезин, озокерит [79, 82]. З-поміж гідрофільних носіїв використовують поліетиленгліколи (поліетиленоксиди), гелі полісахаридів (целюлоза та її похідні), гелі співполімерів акрилової кислоти (карбомери різних марок), проксанолові основи, желатино-гліцеринові тощо [79, 83, 84]. Для виробництва дифільних носіїв використовують олії і масла (природні, мінеральні, синтетичні), інші гідрофобні речовини (наприклад, вазелін) та неводні гідрофільні розчинники [79, 85-87].

Окрім основи, до складу МЛФ додатково вводять розчинники, солубілізатори, стабілізатори, емульгатори (типу о/в, в/о), гелеутворювачі, регулятори рН, консерванти, барвники, ароматизатори та інші ексципієнти, дозволені до медичного застосування [74, 88-90]. Ці речовини впливають на стабільність ЛФ, покращують реологічні властивості, регулюють вивільнення АФІ, впливають на термін зберігання засобу [74, 91, 92].

Емульгатори стабілізують МЛФ, підвищують їх стійкість та змінюють проникність шкіри, поліпшують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, а також швидкість розчинення [79, 89]. Краще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. При асоціації з ПАР діюча речовина наближається до місця абсорбції, у результаті чого абсорбція збільшується [70, 74].

Однак вміст ПАР має бути оптимальним, оскільки одночасно з поліпшенням розчинності речовини і проникності біологічної мембрани ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати речовину, яка стає важкодоступною для дифузії до місця абсорбції [93]. Цей процес відбувається тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Зі всіх можливих речовин, які використовуються для стабілізації, вводять ті ПАР, у яких критична концентрація міцелоутворення є найменшою [70, 74].

Для емульсій типу в/о найчастіше використовують емульгатори вищих жирних спиртів та їх похідних (зокрема, емульсійний віск), високомолекулярні циклічні спирти та неповні естери сорбітану і вищих жирних кислот (спани). З-поміж емульгаторів типу о/в використовують неіоногенні та іоногенні ПАР (твіни різних марок, які відрізняються між собою кислотою, що вступила в реакцію естерифікації), наприклад, твін-20 — на основі лауринової кислоти, твін-40 — на основі пальмітинової кислоти, а твін-60 і твін-80 — на основі стеаринової та олеїнової кислот відповідно [69, 70].

З великої кількості можливих для стабілізації речовин для фармацевтичної розробки МЛФ перевагу слід надати тій ПАР, критична концентрація якої

найменша, оскільки будь-яка допоміжна речовина у препараті вважається сторонньою. Вибір раціонального емульгатора для цієї розробки буде проведено у розділі 3.

В'язкість забезпечується різними речовинами з різним механізмом стабілізуючої дії. В'язкість водної фази підвищується у разі введення до складу гідрофільної фази гелеутворювачів. У складі МЛФ найчастіше як гелеутворювачі використовують такі речовини, як карбомери (наприклад, карбомер 980 та 940), кислоту альгінову та її солі, аеросил, похідні целюлози та альгінової кислоти, ПЕГ 1500-8000, желатин тощо [70, 82]. Висока в'язкість дисперсійного середовища є чинником, який сповільнює дифузію речовини до біологічної мембрани, що виявляється уповільненням абсорбції. Оптимальною вважається та в'язкість, яка не призводить до зміни передбачуваної швидкості всмоктування діючої речовини. В'язкість дисперсійного середовища забезпечує також основні структурно-механічні властивості засобу під час використання: видавлювання з туб, нанесення на шкіру або слизову оболонку, рівномірність розподілу, адгезивні властивості [70, 94].

Як розчинники для прискорення і поліпшення розчинення АФІ у виробництві МЛЗ використовують воду очищену, неводні гідрофільні розчинники (етанол, пропіленгліколь, гліцерин тощо), неводні гідрофобні розчинники (олія вазелінова, бензилбензоат тощо) [70].

Застосування розчинників, зокрема етанолу, гліцеролу, димексиду (ДМСО), поліетиленоксиду (ПЕО-400), пропіленгліколю (ПГ) передбачає поліпшення дисперсності речовини у гетерогенних системах. Зазначені гідрофільні неводні розчинники підвищують проникність АФІ крізь шкіру завдяки збільшенню термодинамічної активності лікарської субстанції [74, 91].

Для поліпшення розчинення та проходження АФІ крізь біологічні мембрани використовують етанол, пропіленгліколь, гліцерин, цетилпальмітат та цетиловий спирт [74].

Вибір раціонального носія здійснюється на основі комплексу експериментальних досліджень, що полягає у вивченні консистентних

властивостей, які характеризуються певними реологічними показниками і від яких значною мірою залежить ступінь вивільнення інгредієнтів засобу, оптимальної дисперсності речовин та їх рівномірний розподіл, що гарантує максимальний терапевтичний ефект і незмінність складу під час зберігання, стабільності [88, 95]. Під час проведення досліджень враховують вид захворювання, локалізацію вогнища патологічного процесу, властивості діючих речовин, спосіб уведення, можливі додаткові вимоги [96].

Водночас на сьогодні накопичено достатньо знань стосовно загальних підходів у виборі придатної основи та допоміжних речовин. Так, використання основ з гідрофобними компонентами є розповсюдженою сучасною технологічною практикою, але поряд з позитивними аспектами гідрофобні основи мають значний недолік у вигляді незадовільного вивільнення суспендованих у них речовин з дифільними властивостями. Також відомо, що застосування гідрофобних носіїв може спричинити «парниковий» ефект, вплинути на ступінь біодоступності, забезпечити переважно поверхневу дію, що у цілому звужує спектр дії засобу. Крім цього, засоби на жировій основі, як правило, погано всмоктуються, залишають плями на одязі, викликають неприємні відчуття на шкірі [74, 97, 98]. До недоліків деяких гідрофільних основ відносять тимчасове зневоднення поверхні слизових оболонок у процесі розчинення препаратів на цих основах [70]. Тому для лікування патологій аноректальної зони доцільним є використання дифільних м'яких ЛЗ, які поєднують позитивні властивості гідрофільних і гідрофобних основ та дозволяють забезпечити введення АФІ, різних за фізико-хімічними властивостями. Двофазна структура дифільної мазевої системи дозволяє підвищити рівномірність розподілу субстанції та створити умови для поліпшеного вивільнення БАР [88].

Але вибір допоміжних компонентів під час розроблення дифільних МЛФ також потрібно проводити, враховуючи особливості патології, застосування засобу та властивості АФІ. Так, у складах дифільних м'яких ЛЗ як допоміжні речовини часто можна зустріти ланолін, парабени та цетиловий спирт. Але їхнє

використання може викликати місцеві алергійні реакції, сухість слизових оболонок та появу мікротріщин в анальному каналі [79]. Наприклад, у складі мазі ректальної Репарон Гербал містяться сукральфат, какао-масло, ланолін (рослинного походження), вазелін білий, віск бджолиний білий, вода очищена, каприлгліколь, екстракт календули, екстракт ромашки, екстракт гамамелісу [99]. Недоліком цього засобу є наявність ланоліну, який може викликати алергійні реакції та мікротріщини, як наслідок високої осмотичної активності. Наявність какао-масла не забезпечить тривалого зберігання препарату [74]. Інший ЛЗ Прокто-Глівенол, який застосовується для фармакотерапії геморою, містить трибенозид, лідокаїну гідрохлорид, допоміжні речовини: поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, спирт цетиловий, ізопропілпальмітат, олія мінеральна, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сорбіту розчин (Е 420), кислота стеаринова, сорбітанстеарат, вода очищена [100]. Цей препарат також містить цетиловий спирт, який може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит), та метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть викликати алергійні реакції (можливо, уповільнені) [79].

Відомо, що одним з важливих факторів, який впливає на адгезійні властивості ректальних засобів, є в'язкість дисперсної системи [92]. Складчаста будова аноректальної зони та наявність в її слизовій оболонці ферментативних речовин можуть запобігати повному перерозподілу препарату, тоді як фактор в'язкості може коректувати цей показник. Тому в технології ректальних ЛЗ доцільним є застосування регуляторів в'язкості, які забезпечать необхідні біофармацевтичні показники. Враховуючи той факт, що регулятори в'язкості також можуть виконувати функцію розчинника АФІ, сприяти його проходженню крізь біологічні мембрани та мати власну фармакологічну дію (проносну, дерматопротекторну, зволожувальну, пом'якшувальну, дегідратаційну, обволікальну, в'язучу), з-поміж вищезгаданих у цьому підрозділі вважаємо перспективним використання гліцерину, але остаточний вибір буде проведено у розділі 3.

Наступним важливим фактором під час розроблення дифільного м'якого ЛЗ є раціональний вибір олійної фази, за рахунок чого можна повною мірою задовольнити не лише споживчі, але й функціональні властивості препарату. У складі олійної фази можуть бути природні олії, мінеральні та синтетичні масла [70, 101, 102].

Використання мінеральних масел для створення олійної фази ректального препарату недоречно через їхню погану резорбцію та фізико-хімічні властивості, внаслідок чого мінеральні масла здатні утворювати на оболонках плівку [69, 101], що, зі свого боку, погано сприятиме загоєнню пошкоджень слизової оболонки прямої кишки і може викликати мікробіологічне забруднення пошкоджених ділянок.

З-поміж синтетичних та напівсинтетичних компонентів можна виділити вуглеводні, які характеризуються високою стабільністю та хімічною інертністю (вазелін, парафін, парафін рідкий, петролат, озокерит, церезин) [74]. Враховуючи, що рідкий парафін здатний відновлювати роботу прямої кишки щодо контролю акту дефекації, має легкий проносний ефект без абдомінальних спазмів, діареї, метеоризму, порушення електролітного балансу [9, 31], він викликає інтерес як компонент олійної фази. Також рідкий парафін пом'якшує кал, вкриває слизову прямої кишки плівкою, тим самим зменшуючи біль від геморою. Тобто рідкий парафін володіє прийнятними властивостями для фармацевтичної розробки нових ректальних ЛЗ.

Також ми вважаємо за доцільне як один з компонентів олійної фази використовувати рослинні олії, що виявляють спорідненість з ліпідами шкіри, відновлюють бар'єрні функції шкіри та мають пом'якшувальні властивості. Але під час вибору рослинних олій потрібно враховувати вміст у них жирних кислот (насичених та мононасичених, з-поміж яких цінними є олеїнова, ліноленова та лінолева), що впливає на стабільність і здатність до захисту шкіри. Так, відомо, що такі олії, як оливкова, арахісова та кукурудзяна мають високий вміст олеїнової кислоти, що робить їх стабільними щодо окиснення, а кукурудзяна, бавовняна, конопляна, соєва, соняшникова та олія виноградних кісточок

характеризуються високим вмістом лінолевої кислоти, що обумовлює захисні і відновлювальні властивості та забезпечує легкість всмоктування [69, 101]. Також для отримання стабільної емульсії орієнтуються і на вміст насичених жирних кислот в оліях, зокрема стеаринової (вище 3,0 %). Вищеперелічені олії мають багатий і раціональний склад жирних кислот, але враховуючи вартість та доступність соняшникової олії, для створення олійної фази у цій розробці перспективною вважаємо саме її.

Остаточний вибір допоміжних речовин основи, що буде забезпечувати високий ступінь біодоступності, рівномірний розподіл та максимальне вивільнення АФІ, прийнятні реологічні та мукоадгезивні показники препарату буде розглянуто у розділі 3.

Узагальнюючи дані літератури, ми дійшли висновку про доцільність розробки антигемороїдального засобу для місцевого застосування у формі ректального м'якого препарату на дифільній основі. Як АФІ нами обрані ЕМПГ та рутин, що забезпечують комплексну дію на різні ланки патологічного процесу розвитку геморою: протизапальну, антиексудативну, мембранопротекторну та антиоксидантну, зниження проникності та ламкості капілярів, зміцнення клітинної стінки, зменшення агрегації тромбоцитів. Двофазна структура дозволить комбінувати АФІ з різними властивостями — гідрофобними та гідрофільними. Запропоновані діючі речовини та допоміжні інгредієнти основи не подразнюють зону нанесення — анальний канал і періанальну тканину. Ця фармацевтична композиція буде мати поліпшені показники біодоступності, а двофазна структура дозволить підвищити рівномірність розподілу субстанції і створити умови для кращого вивільнення БАР.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз літературних джерел показав, що провідними факторами в патогенезі геморою є дисфункція судин, які забезпечують приплив та відтік крові, що призводить до переповнення кавернозних порожнин і розвитку геморою, а також виникнення дистрофічних змін у фіброзно-м'язовому каркасі гемороїдальних вузлів. Узагальнюючи дані літератури, можна констатувати, що у патогенезі геморою основними симптомами є біль, кровотеча, запальний процес, пошкодження слизової оболонки прямої кишки.

2. Мультифакторний патогенез захворювання обумовлює необхідність комплексного впливу на основні симптоми захворювання. Наведено показання для консервативного лікування, якими є початкові (1-й та 2-й) ступені хронічного геморою, гострий геморой (аноректальний тромбоз) 1-ої та 2-ої стадії, особливо за наявності відносних протипоказань до оперативного лікування (вагітність, тяжка супутня патологія тощо), перед- та післяопераційне лікування, за яких фармакотерапія буде ефективна.

3. Ефективне лікування геморою потребує застосування комбінації діючих речовин різних фармакологічних груп. Таким вимогам відповідають ЛЗ, що містять БАР природного походження, які і забезпечують широкий спектр властивостей, а також високу ефективність та безпеку. Як АФІ нами було обрано ЕМППГ, який завдяки вмісту каротиноїдів має протизапальну, ранозагоювальну та антиоксидантну активність, та рутин, який за місцевого застосування характеризується високими антиоксидантними властивостями і сприяє підтримці тону судин.

4. Розглянуто МЛФ, перспективні для місцевого застосування у лікуванні геморою та перелік допоміжних речовин, що застосовуються у їхній технології. Аргументовано розробку ректальної МЛФ емульсійного типу. Установлено, що для створення дифільної системи з прийнятними технологічними критеріями доцільним є додавання регуляторів в'язкості та емульгаторів, а як олійну фазу раціонально використовувати суміш вуглеводня та рослинної олії.

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Аль Саясних М., Рубан О. А. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини в терапії геморою. Topical issues of new medicines development: матеріали XXVIII Міжнародної наук.-практ. конф. мол. учених та студ. присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка (м. Харків, 18-19 березня 2021 р.). Харків, НФаУ, 2021. С. 146-147.

2. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The Prospect of Using plant raw materials in the Therapy of diseases of the Anorectal area. Modern Pharmacy. Science and Practice: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference (Kutaisi. Georgia. 5-30 September 2023). Kutaisi, Georgia. 2023. P. 84-86.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНОГО М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

2.1 Теоретичне обґрунтування методології фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу з екстрактом моркви посівної густим та рутином

Фармацевтична розробка (ФР) — це комплексні дослідження зі створення готового ЛЗ, які цілеспрямовано формують його якість та переконливо демонструють, що вибрана ЛФ, запропонований склад і технологія виробництва гарантують високу ймовірність того, що кожна одиниця кожної серії ЛЗ, що виготовлятиметься в умовах промислового виробництва, матиме якість, яка буде відповідати її передбачуваному призначенню [103,104].

Розробка будь-яких ЛЗ має ґрунтуватись на кількох складових:

- на загальному методологічному підході до ФР (ICH Q8);
- на вимогах до якості ЛЗ;
- на медико-біологічних вимогах до ЛЗ;
- на принципах і правилах забезпечення якості, зокрема GMP;
- на сучасному науковому рівні знань, який може містити результати власних фундаментальних досліджень та дані літератури;
- на вичерпній інформації про діючу речовину, яка викладена в Drug Master File (DMF);
- на широкому асортименті допоміжних речовин і науковому підході до їх застосування [105,106,107].

Відповідно до Настанови ICH Q8 якість необхідно закласти під час розроблення і забезпечити у виробництві. Тому було запропоновано алгоритм розроблення складу і технології м'якого ректального ЛЗ (табл. 2.1) [108, 109].

Таблиця 2.1

Етапи фармацевтичної розробки

Етапи виконання	Заходи згідно з НТД	ICH Q8(R2) – заходи, які пов’язані з фармацевтичною розробкою	ICH Q9 – QRM Заходи, які пов’язані з ICH Q9 –QRM	Зв’язані інтегральні заходи ICH Q10 – PQS
Цільовий профіль якості продукту	Доклінічні дослідження АФІ: біодоступність, РК/PD моделювання, безпека	Маркетингові дослідження	Оцінка ризиків і коригування плану експериментів	
Попередні дослідження	Визначення: — фізичних властивостей АФІ — хімічної стабільності АФІ —деградації і потенційної взаємодії у складі розробки аналітичних методик	Визначення моделей виникнення невідповідностей і факторів ризику фізичної та хімічної стабільності		
Скринінг зразків складу	Визначення сумісності допоміжних речовин та АФІ. Скринінг плану експериментів	Визначення моделей виникнення невідповідностей і факторів ризику для взаємодії з допоміжними речовинами. Можливості формальної оцінки ризиків		
Оптимізація і вибір складу	Визначення властивостей допоміжних речовин і АФІ та їх характеристик. Скринінг плану експериментів для визначення кількості допоміжних речовин у складі. Визначення стабільності препарату й умови зберігання. Визначення фармакологічної та специфічної активності «in vivo»			

Усі ці етапи відповідають за якість розроблюваного препарату, що є втіленням безпеки та ефективності ЛЗ у його фізичних, хімічних, біологічних і мікробіологічних характеристиках, які мають відповідати вимогам ДФУ або тим параметрам, що були встановлені в межах виконання досліджень протягом зазначених етапів [110].

Під час розроблення виробничого процесу досліджуються технологічні методики, визначаються функціональні характеристики проміжного продукту та критичні стадії виробництва.

Отже, під час виконання дисертаційної роботи з розробки складу і технології МЛЗ для застосування у проктологічній практиці проводилися комплексні експериментальні дослідження, спрямовані на наукове обґрунтування складу ЛЗ у конкретній лікарській формі, виробничого процесу і його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних властивостей.

2.1 Об'єкти дослідження

2.2.1 Характеристика АФІ

ЕМПГ – густий екстракт, який одержують з коренеплодів моркви посівної шляхом екстрагування методом мацерації спиртом етиловим 80%. Являє собою в'язку масу темно-коричневого кольору з характерним запахом моркви. Залишкова вологість – 17 %. Екстракт було одержано на кафедрі фармакогнозії та нутриціології НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С. Специфікацію на екстракт наведено у таблиці 2.2.[111].

Таблиця 2.2

Специфікація на ЕМПГ

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Виробництво		

Продовження табл. 2.2

1	2	3
Спосіб одержання	Екстракт одержують методом дробної мацерації за температури близько 60°C з 1 частини сировини з подальшим додаванням <i>етанолу</i> (80%, <i>об/об</i>) <i>P</i> , у кількості, що забезпечує п'ятикратний вихід витяжки, яку потім згущують під зниженим тиском	МКЯ п. 1
Ідентифікація		
А. Органолептичні показники	В'язка маса оранжевого кольору з коричневим відтінком і характерним запахом	МКЯ п. 2.1
С. Фенольні сполуки	ТШХ порівняно з <i>ФСЗ кофейної кислоти P</i> , <i>лютеолін-7-глюкозиду P</i> , <i>хлорогенової кислоти P</i> . Рухома фаза: <i>мурашина кислота безводна P</i> — <i>оцтова кислота льодяна P</i> — <i>вода P</i> — <i>етилацетат P</i> (11:11:27:100). Під час перегляду в УФ-світлі після оброблення хроматограм розчином 10 г/л <i>дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру P</i> у <i>метанолі P</i> та розчином 50 г/л <i>макроголу 400 P</i> у <i>метанолі P</i> у верхній частині хроматограми має проявлятися яскраво-синя зона кофейної кислоти, у середній частині — одна під одною оранжева та блакитна зони, що відповідають зонам <i>лютеолін-7-глюкозиду</i> та <i>хлорогенової кислоти</i> на хроматограмі розчину порівняння	ДФУ 2.0.3, «Артишоку листя» МКЯ п. 2.2
Числові показники		
Втрата в масі під час висушування	Не більше 17,0 % ДФУ 2.0.1, 2.8.17	2.2.3 2 МКЯ п. 3
Зола загальна	Не більше 10,0 %	ДФУ 2.0.1, 2.4.16 МКЯ п. 3
Важкі метали	Не більше 0,01 %	ДФУ 2.0.1, п. 2.4.8 МКЯ п. 3

Продовження табл. 2.2

1	2	3
Мікробіологічна чистота	В 1 г екстракту допускається наявність не більше 1000 бактерій і 100 дріжджових та пліснявих грибів (у сумі). Не допускається наявність бактерій <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> , бактерій роду <i>Salmonella</i> .	ДФУ 2.0.1, 5.1.4 МКЯ п. 3
Кількісне визначення		
Сума поліфенольних сполук у перерахунку рутин на	Не менше 6,00 %	ДФУ 2.0.1, 2.8.14 МКЯ п. 4

Рутин (Birutan, Eldrin, Farutine, Idorutin, Neorutin, Phytomelin, Ritcetin, Rutabion, Rutavit, Rutinon, Rutosidum та ін.), ЄФ 5.0, р. 2381, CAS: 153-18-4 — біофлавоноїд, який належить до групи флавонолів. Зеленувато-жовтий порошок з температурою плавлення 183-194 °С; розчиняється у 650 ч. етанолу, 10000 ч. води, легко розчиняється у розчинах лугів та аміаку, не розчиняється в етері, бензолі та хлороформі. $[\alpha]_D$ дорівнює +12,2° (в 1 % етанольному розчині) або – 38,8° (в 1 % піридиновому розчині).

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Aristoflex AVC INCI: (Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer) CAS: 91081-14-0. Полімерна сульфорова кислота, частково нейтралізована.

Характеристика. Дрібний білий порошок з характерним запахом, розчиняється в гарячій воді, оліях. рН від 4 до 9. В емульсіях типу О/В виявляє себе як загусник, в емульсіях типу В/О — як стабілізатор.

Carbopol 974P N (Carbomer 974 P NF; Unipol 974P; Acrylic Acid Resin; 2-Propenic Acid Homopolymer; Acrylic Acid Polymer) CAS: 9003-01-4. Полімер поліакрилової кислоти.

Характеристика. Білий або злегка кремовий плинний порошок.

Добре розчиняється у воді та спирті, не розчиняється в олії. Мм 370 000-700 000 Да, рН 2,5-3,5 (1% водний розчин). Має високу в'язкість за нейтрального та лужного рН, низьку в'язкість за кислого рН. Здатність до набухання висока. Може утримувати воду в 10-50 разів більше своєї власної ваги.

ROKwinol 80 (Polysorbate 80), CAS: 9005-65-6. Неіонна ПАВ, яка широко використовується в різних фармацевтичних, косметичних та промислових продуктах. Належить до класу полісорбатів, які є ефірами поліоксіетиленсорбітану та жирних кислот.

Характеристика. Прозора або злегка жовтувата рідина. Добре розчинна у воді, спирті та олії. Гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) — 15,0; рН 6,0-8,0 (1% водний розчин). Ефективний емульгатор, солюбілізатор і стабілізатор.

Цетостеариловий спирт (цетилстеариловий спирт, цетеариловий спирт, Cetostearyl Alcohol, Cetearyl Alcohol, Cetylstearyl Alcohol), ЄФ 9.0, р. 2019, CAS: 67762-27-0 [112]. Суміш вищих жирних спиртів.

Характеристика Білий або кремовий плинний порошок. Не розчиняється у воді, розчиняється у спирті та олії. Температура плавлення 50-55°C, рН 5,0-7,0 (1% водний розчин). Має поверхнево-активні властивості, підвищує в'язкість емульсійних систем типу О/В і, як наслідок, їх стабільність незалежно від значення рН.

Гліцерин (Glycerolum, Glycerol), (ДФУ 2.0, Тю 2, С. 162–164), пропан-1,2,3-тріол, CAS: 56-81-5 [113]. Триатомний спирт.

Характеристика. Безбарвна, в'язка, без запаху рідина солодкого смаку. Добре розчиняється у воді та спирті, не розчиняється у жирах. Температура плавлення 17,9°C, рН 7,0. Ефективний зволожувач, розчинник, підсолоджувач і кріопротектор.

Стеаринова кислота (стеарин, стеарин Т-18, стеарин Т-32, Stearic Acid 1810, Stearic Acid 1860, хімічна формула — $C_{18}H_{36}O_2$), CAS: 67701-03-5. Одноосновна карбонова кислота аліфатичного ряду.

Характеристика. Білий кристалічний порошок. Не розчиняється у воді, розчиняється у спирті та етері. рН 5,5-6,5 (1% водний розчин). ПАР, загущувач і плівкоутворювач.

ПЕО-400 (Macrogols, Macrogol 400) (ДФУ 2-е вид., С. 424-427), CAS: 25322-68-3 [114]. Синтетичний полімер, що належить до класу поліетиленоксидів.

Характеристика. Безбарвна в'язка рідина без запаха. Добре розчиняється у воді, спирті та ацетоні. Ефективний розчинник, солюбілізатор, зволожувач, плівкоутворювач, загущувач і кріопротектор.

Вазелін (Vaselinum album) (ДФУ 2-е вид., Т. 2, С. 109), CAS: 8009-03-8 [114]. Суміш мінеральних масел і твердих парафінів.

Характеристика. Безбарвна або жовтувата густа жирна маси без запаха. Не розчинна у воді, розчинна у спирті та етері.

Вазелінове масло (рідкий парафін, мінеральне масло) (Liquid paraffin (BP, JP), Paraffinum liquidum (Ph Eur), Mineral oil (USP), CAS: 8012-95-1, [111]. Очищена фракція нафти, що отримується після відгону гасу.

Характеристика. Безбарвна в'язка рідина без запаху та смаку. Не розчиняється у воді, розчиняється у спирті та ефірі.

Олія кукурудзяна (Maydis oleum raffinatum (PhEur), Refined maize oil (BP), Corn oil (JP, USP), CAS: 8001-30-7.

Характеристика. Прозора масляниста рідина світло-жовтого кольору зі слабким характерним запахом, м'яким пікантним та злегка солодким смаком. Практично не розчиняється у воді й етанолі (96 %), змішується з вазеліновим маслом та метиленхлоридом; відносна густина становить близько 0,920 г/см³, йодне число – 111–133, температура застигання – від -10 до -15 °С; належить до напіввисихаючих олій.

Ніпагін (метилпарабен, метил 4-гідроксибензоат, Methylis parahydroxybenzoas (Ph Eur), Methyl hydroxybenzoate (BP), Methylparaben (USPNF), (ДФУ 1.0, с. 411- 412), CAS : 99-76-3 Метиловий етер пара-гідроксіоксибензойної кислоти [115].

Характеристика. Білий кристалічний порошок з характерним запахом. Мало розчиняється у холодній воді, легко розчиняється у 96% спирті. Застосовується як консервант та антисептик.

Ніпагін активно пригнічує ріст граммпозитивних бактерій, менш активний проти грамнегативних бактерій і пліснявих грибів. Краще за інші етери параоксибензойної кислоти розчиняється у воді, але менш ефективний як антибактеріальна речовина. Застосовується в комбінації з іншими консервантами (наприклад, феноксіетанол, імідазолідинсечовина тощо). Температура плавлення від 125 до 128 °С. Активний за рН 2,0-7,0. До складу препаратів вводиться в концентрації 0,0001–0,3 % [115].

Ніпазол (Propylis parahydroxybenzoas (Ph Eur), Propyl hydroxybenzoate (BP), Propylparaben (USPNF). Propyl 4-hydroxybenzoate), (ДФУ 1.0, с. 442- 443), CAS: 94–13–3. Отримують методом етерифікації п-гідроксибензойної кислоти з n-пропанолом.

Характеристика. Безбарвний кристалічний порошок без запаху та смаку. Розчиняється у рослинних оліях, у мінеральних маслах, добре розчиняється в ацетоні, етері; розчинний в етанолі 95%, гліцерині, пропіленгліколі, воді. Ніпазол використовується як консервант у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості. Також використовується як антисептик для лікування ран та інфекцій.

Температура плавлення від 96 до 99 °С. Ефективний у широкому діапазоні рН, але найбільшу антимікробну активність виявляє за рН 4,0–8,0. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. До складу препаратів уводиться в концентрації 0,05-0,15 %.

Phenoxyethanol (BP, PhEur, USP-NF), 2-Phenoxyethanol), CAS: 122-99-6.

Характеристика. Безбарвна масляниста рідина з легким квітковим запахом. Розчинність: 2,67 % у воді, 2 % в оливковій олії. Розчиняється в ацетоні і гліцерині, у розчинах лугів. У воді розчиняється за рН від 6 до 10. Може діяти

в синергізмі з парабенами, четвертинними амонієвими основами, похідними ундециленової кислоти [117].

Sharomix 702 (Phenoxyethanol, Benzoic Acid, Dehydroacetic Acid), CAS: 122-96-6; 68-85-0; 520-45-6.

Характеристика. В'язка рідина від жовтуватого до темно-жовтого кольору. Має слабкий характерний запах. Ефективний за рН від 2 до 5,5. Розчиняється у воді, етанолі та гліцерині. Є консервантом широкого спектра дії, ефективний проти бактерій, дріжджових та пліснявих грибів. Часто використовується як заміна формальдегіду та парабенів у косметичних і фармацевтичних продуктах [117].

Sharomix MCI II (Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one & 2-Methyl-4-isothiazolinone, Magnesium Nitrate, Magnesium Chloride in Water), CAS: 55965-84-9. Суміш метилхлорізотіазолінону та метилізотіазолінону.

Характеристика. Безбарвна прозора рідина зі слабким специфічним запахом. Розчиняється у воді, спирті та гліцерині. Ефективний за рН від 3 до 8. Ефективний проти бактерій та грибів, зокрема роду *Candida* [117].

Sharomix 300 INCI (Benzoic Acid, Sorbic Acid, Dehydroacetic Acid), CAS : 65-85-0, 110-44-1, 52-59-7. Консервант на основі органічних кислот широкого спектра дії, ефективний проти бактерій, дріжджових та пліснявих грибів. Використовується як заміна формальдегіду та парабенів у косметичних та фармацевтичних продуктах.

Характеристика. Прозора рідина від світло-жовтого до жовтого кольору зі слабким характерним запахом. Розчиняється у воді, етанолі та гліцерині. Ефективний за рН від 2 до 5,5 [117].

Sharomix Amplify AM-25 (Benzoic Acid, Sorbic Acid, Dehydroacetic Acid, Caprylyl Glycol), CAS : 65-85-0, 110-44-5, 52-59-2, 1117-86-8. Консервант нового покоління на основі органічних кислот широкого спектра дії [117].

Характеристика. Безбарвна прозора рідина зі слабким характерним запахом. Ефективний за рН від 2 до 5,5. Розчиняється у воді, етанолі та гліцерині.

Sharomix EG10 (Ethylhexylglycerin, Phenoxyethanol), (Ethylhexylglycerin: CAS: 70445-33-9, Phenoxyethanol: CAS: 122-99-6). Консервант широкого спектра дії на основі органічних кислот.

Характеристика. Прозора рідина від світло-жовтого до жовтого кольору. Має слабкий характерний запах. Розчиняється у воді, етанолі та гліцерині. Ефективний за рН 3-8.

SharoSENSE Plus 181 (Natural Maltol: CAS: 118-71-8, Polyquaternium-80: CAS: 1309865-14-2), натуральний консервант на основі мальтолу широкого спектра дії, відповідає екологічним стандартам ISO 16128, індекс природного походження 99,6% [118].

Характеристика. Безбарвна прозора рідина. Має слабкий характерний запах, не містить парабенів, ізотоазолінонів, донорів формальдегіду, феноксіетанолу та галогенів, сумісний з катіонними та аніонними речовинами, має широкий діапазон рН (3-9); низька концентрація використання — 0,5-1%, індекс полярності $\log P = 0,09$. Ефективний проти *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus Brasiliensis*, *Candida albicans*.

Триетаноламін (Triethanolamine, БрФ; Trolamine, ЄФ), CAS : TEA – 102-71-6.

Характеристика. Прозора, в'язка, безбарвна або злегка жовтувата рідина, гігроскопічна, зі слабким запахом аміаку. Змішується з водою й етанолом. Розчиняється в метиленхлориді. Відносна густина за 20 °С 1,120-1,130 г/см³. Застосовується у виробництві лікарських та косметичних засобів у формі гелів, кремів, емульгелів як нейтралізатор карбополу.

Проксанол-188 (Poloxamera, PhEur), CAS: 691397-13-4. Є полімерною сполукою – блок-співполімером поліоксіетилену і поліоксипропілену. Різна спорідненість до води поліоксипропіленової (гідрофобної) і поліоксіетиленової (більше гідрофільних) частин молекули надає проксанолу-188 у водному розчині властивостей ПАВ.

Характеристика. Безбарвна або злегка жовтувата рідина без запаху. Розчиняється у воді, етанолі, ацетоні; використовується як емульгатор, згущувач і стабілізатор, емульгатор.

Пропіленгліколь (1,2 пропандіол, Propylenglycolum (Ph Eur), Propylene glycol (USP, BP, JP)) – ДФУ вид. 2, Т. 2, С. 563-565, CAS: 57-55-6.

Характеристика. Безбарвна, прозора, в'язка, гігроскопічна рідина. Змішується з водою, дуже легко розчиняється в ацетоні, 96% спирті, метиленхлориді; практично не розчиняється у жирних оліях і мінеральних маслах.

Етанол 96 % (Ethanolum (96 per centum)) (ДФУ 2-е вид., Т. 2, С. 233), CAS : 64-17-5 [120].

Характеристика. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна, змішується з водою, метиленхлоридом. Горить блакитним бездимним полум'ям. Кипить за температури близько 78 °С.

Емульгатор Т-2 (Emulsifier T-II) (ТУ У 22942814.001–2001), CAS : Т-2 9004-84-0.

Характеристика. Порошок або лусочки від світло-коричневого до коричневого кольору зі слабким специфічним запахом. Температура плавлення – 45 °С; число омилення – не менше 140; кислотне число – не більше 7,0.

Вода очищена (Aqua purificata), Purified Water (BP; JP; USP)) (ДФУ, 2 вид., Т. 2, С. 129-132), CAS: 7732-18-5 [120].

Характеристика. Прозора, безбарвна рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0. Воду очищену одержують з води питної методом дистиляції, за допомогою іонообмінників, зворотного осмосу або іншим методом.

2.3 Характеристика методів досліджень

Для виконання роботи були застосовані сучасні методи дослідження (фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні, мікробіологічні), які дозволили оцінити зразки вихідних речовин і готової лікарської форми.

Для проведення контролю якості крему ректального дотримувалися рекомендацій і методик ДФУ 1 вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», С. 507–511.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд та органолептичні властивості зразків отриманого гелю: колір, запах та наявність фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування) [120].

Визначення колоїдної стабільності. Дослідження проводили центрифугуванням протягом 5 хв за частоти 5000 та 10000 об/хв. Термостабільність визначали в умовах термостату за температури $(40,0 \pm 1)^\circ \text{C}$ протягом 7 діб та під час заморожування наважки зразка в пробірці до $(20,0 \pm 1)^\circ \text{C}$ і подальшого поступового танення за кімнатної температури. Наявність ознак нестабільності оцінювали візуально [123].

Вивчення мікроелементного складу ЕМПГ (ДФУ, вид. 2, Т.1, п. 2.2.22) [125]. Дослідження проводили на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України методом атомно-емісійної спектروفотометрії.

Кристалографічні показники Дослідження розчинності, форми та розміру проводили за допомогою мікроскопічного аналізу з використанням лабораторного мікроскопа Konus Academi (Італія) з окуляром-камерою ScoreTek DCM510. Для візуалізації зображень використовували програмне забезпечення ScorePhoto™, що дозволило виміряти лінійні розміри в режимі реального часу і на статичному зображенні. Розміри частинок визначали, спостерігаючи окремі поля зору, які обирали у пробі зразка, пересуваючи його на величину, більшу, ніж діагональ прямокутника або діаметр кола, що обмежує поле зору. На площі, на якій виконували вимірювання, обраховували кількість частинок. Площа вимірювання дорівнювала сумі площ окремих полів зору під час спостереження.

Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму та заміряли її довжину й ширину з урахуванням збільшення.

Вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей.

(ДФУ, 2 вид., п. 2.2.10, С. 58). Вимірювання реологічних параметрів отриманих модельних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі «Myr 3000 V2R» («Viscotech», Іспанія) у системі коаксіальних циліндрів за методикою (ДФУ 2 вид., п. 2.2.10, С. 58) у діапазоні швидкостей зсуву 300, 700, 1000 с⁻¹ за температур (20 ± 1) та (37 ± 1) °С.

Дослідження *текстурних властивостей* проводилося методом прямої екструзії (імітація сили, необхідної для екструзії зразка споживачем) та методом зворотної екструзії, який характеризує в'язкість продукту. Дослідження проводили на аналізаторі текстури TA.XT Plus («Stable Micro Systems Ltd.», Великобританія). Випробування на зворотну екструзію проводили із використанням устаткування А/ВЕ. Приблизно 50 мл зразка поміщали у стандартний контейнер для зразка місткістю 100 мл, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Диск (діаметр 40 мм), який на початку випробування встановлювали над поверхнею зразка, стискали, у результаті чого відбувалося витискання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Були обрані такі параметри проведення дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення) – 10 мм [122].

Такі *параметри, як міцність* (максимальна сила стиснення) і *консистенція* (когезійна та адгезійна здатність), визначали з одержаного графіка сила – час. Під час руху поршня з диском вниз створюється позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації, демонструє міцність зразка, а площа графіка вище нуля – його когезію. Чим вище значення, тим більш в'язка консистенція зразка. Після того, як диск повертається у початкове становище, його рух угору створює

негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка у разі відриву від диска (мінімальну силу втягування). Чим вище значення, тим більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска і, відповідно, тим краща адгезійна здатність зразків [128].

Однорідність крему визначали за методикою ДФУ 2 вид., Т. 1, стор. 1028.

Визначення рН за методикою ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.3, ст. 51–53. Визначали потенціометричним методом 10% водної витяжки зі зразків на рН-метрі Ezodo PL-700PV (Польща).

Показник заломлення визначали рефрактометричним методом за ДСТУ 4492:2005. Метод заснований на визначенні показника заломлення променя світла під час проходження через досліджуваний розчин олії. Для цього необхідно визначити показник заломлення олії за температури 20 °С ($n^{20^{\circ}\text{C}}$) або шляхом перерахунку на 20 °С (з підвищенням температури на 1°С густина знижується приблизно на 0,000387).

Кислотне число характеризує якість олій та є показником безпеки. Виражається у мг КОН/г олії [124]. Визначення кислотного числа, згідно з ДСТУ 4350:2004, здійснювали за допомогою методу, який полягає в розчиненні певної маси олії у суміші розчинників з подальшим титруванням вільних жирних кислот водним або спиртовим розчином калію або натрію гідроксиду.

Осмотичні властивості крему вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану [125]. До нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану («Cuprophan»: товщина = $(11,5 \pm 0,5)$ мкм; відсічення за молекулярною масою = 20кДа, тип =150 pm; площа = 2000 мм²).

Дослідження біодоступності методом дифузії в 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°С), ретельно перемішували. Як додатковий реактив для виявлення сполук флавоноїдної природи використовували 1 мл водного розчину FeCl₃.

У чашки Петрі і однаковим діаметром заливали 20 мл агарового гелю (схема дослідження наведена на рис. 2.1).

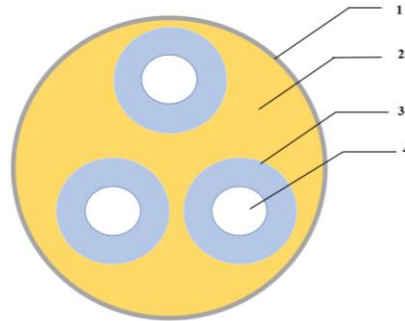


Рис. 2.1. Схема дифузії в агар сполук флавоноїдної природи зі зразків крему ректального: 1 – чашка Петрі; 2 – гель агар-агар з додаванням FeCl_3 ; 3 – пляма вивільнення діючих речовин; 4 – розплав зразка крему

Після застигання першого шару агарового гелю на рівній відстані один від одного розміщували циліндри з 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 розплав крему (за температури $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$). Кожні 30 хв протягом 6 год вимірювали забарвлену синю зону навколо лунки зі зразком. Через 24 год після початку досліду проводили контрольне вимірювання діаметра. Дослідження здійснювалось у термостаті з сухим повітрям ТС-80М-2 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ [123].

Визначення герметичності контейнера (ДФУ 1.2, С. 511).

Визначення маси вмісту упаковки (ДФУ 1.1, С. 86). Маса вмісту упаковки має бути від 47,5 до 52,5 г ($\pm 5\%$).

Мікробіологічні дослідження проводились на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Н. В. Хохленкової.

Випробування з визначення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) для культури *Escherichia coli* проводились за допомогою методу серійних розведень. У пробірку вносили 2 мл поживного середовища, 2 мл досліджуваного консерванта заданої концентрації і 2 мл суспензії

мікроорганізмів. Під час вимірювання оптичної густини за «0» вважали суміш 4 мл поживного середовища та 2 мл консерванта заданої концентрації. Для контролю готували пробірку, куди вносять усі складові, окрім консерванту: 2 мл поживного середовища, 2 мл суспензії мікроорганізмів та 2 мл води. Під час вимірювання оптичної густини за «0» вважали суміш 4 мл поживного середовища та 2 мл води. Отже, загальний об'єм кожної пробірки складав 6 мл і вихідна концентрація консерванта зменшувалась у три рази. Тому для полегшення розрахунків усі вихідні концентрації брали кратними трьом. Усі досліди проводили у двократному повторюванні для забезпечення відтворюваності. Зменшення оптичної густини розчину свідчить про те, що консервант виконав свою функцію та інгібував ріст мікроорганізмів. Концентрацію консерванта, за якої оптична густина досліджуваної суспензії дорівнює або близька до нуля, вважали МІК. Наважку консерванта доводили до потрібної концентрації водою. Добре перемішували і відбирали необхідну кількість для приготування розчинів нижчих концентрацій. Кожну пробірку підписували і додавали спочатку консервант у заданій концентрації, воду (де потрібно), потім – поживне середовище, останнім додавали бактеріальну суспензію. Усі пробірки поміщали у термостат за температури 37 °С на 24 год. Наступного дня проводили вимірювання оптичної густини на ФЕК та посів на ендосередовище. Як поживне середовище використовували м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) [126].

Випробування ефективності антимікробних консервантів проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [120]. Дослідження виконували в асептичних умовах ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1, «Esco», Індонезія).

Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний агар, як розчинник – буферний розчин (рН = 7,0) з натрію хлоридом та пептоном, що містить 50 г/л полісорбату-80, 5 г/л лецитину, 1 г/л гістидину гідрохлориду.

Як тест-культури мікроорганізмів використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, інокулят з яких готували за ДФУ 2.3, п. 5.1.3.

Для проведення випробування ефективності обраних антимікробних консервантів кожен контейнер зі зразком ректального крему інокулювали свіжовиготовленою суспензією з одним з тест-мікроорганізмів, одночасно забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 до 10^6 КУО у 1 мл зразка, ретельно перемішували для їх рівномірного розподілу в об'ємі зразка та зберігали за температури від 20 до 25 °С у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції та через певні проміжки часу (для препаратів для наскірного застосування через 2, 7, 14 та 28 діб) з кожного зразка відбирали 1 мл проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом прямого висівання на чашки. Критерієм оцінки ефективності консерванта у лікарській формі служило зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації. Відповідно до вимог ДФУ логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 2 доби має становити не менше 2, через 7 діб – не менше 3, у подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не має збільшуватися. Логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше 3, у подальшому кількість життєздатних клітин грибів не має збільшуватися.

Дослідження біодоступності рутину методом діалізу крізь напівпроникну мембрану проводили на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доц. В. О. Грудька.

Оскільки лікарську форму планують застосовувати ректально, як середовище розчинення було обрано буферний розчин з рН 6,8, яке відповідає рН слизової оболонки прямої кишки.

Для приготування розчину стандартного зразка рутину 0,0500 г наважки рутину поміщали в мірну колбу ємністю 50 мл, додавали 35 мл спирту етилового 96%, перемішували до розчинення, доводили до позначки тим самим розчинником і знову ретельно перемішували (розчин А стандартного зразка

рутину). 1 мл розчину А поміщали в мірну колбу ємністю 100 мл, доводили до позначки фосфатним буферним розчином з рН 6,8 і ретельно перемішували. Абсорбційний спектр отриманого розчину в межах від 220 до 400 нм знімали на спектрофотометрі Evolution 60 S у кюветах з товщиною шару 10 мм; як контрольний розчин використовували фосфатний буферний розчин з рН 6,8.

Вивільнення рутину вивчали методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Діалізатор являє собою устатковину, що складається з діалізаційної камери і внутрішньої ємності, дном якої є напівпроникна мембрана («Cuprophan»: товщина = $(11,5 \pm 0,5)$ мкм; відсічення за молекулярною масою = 20 кДА, тип = 150 рм; площа = 2000 мм²).

Оптичну густина отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 352 нм у кюветі з товщиною слою 1 см. Як контрольний розчин використовували фосфатний буферний розчин з рН 6,8.

Концентрацію отриманих у результаті діалізу розчинів (г/мл) визначали за градуйованим графіком або розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих під час побудови градуйованого графіка:

$$\frac{A}{A_{cm}} = \frac{C}{C_{cm}}; \text{ звідки } C = \frac{A \times C_{cm} \times b}{A_{cm}}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_{cm} – оптична густина стандартного розчину;

C_{cm} – концентрація стандартного розчину г/мл;

b – коефіцієнт розведення.

Під час розрахунку загальної кількості рутину, який перейшов у розчин, враховували його кількість, яка міститься у відібраних раніше пробах.

$$X_n = C_n \times V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \times V_a,$$

де X_n – загальна кількість речовини, яка перейшла у розчин за n год досліджу;

C_n – концентрація речовини в діалізаті через n год досліджу, г/мл;

V_p – загальний об'єм розчину в діалізаційній камері, мл;

X_{n-1} – загальна кількість речовини, яка перейшла в розчин за n-1 год досліджу;

V_a – об'єм аликвоти, відібраної для аналізу, мл.

Перевірка підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера полягала у побудові графіка залежності оптичної щільності A від концентрації розчину. Світлопоглинання розчинів підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера тільки в межах концентрацій, у яких градувальний графік є прямою лінією. У цих межах показник поглинання χ розраховується у формі питомого показника поглинання. Питомий показник поглинання розчинів обчислювався за формулою:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{c \times b},$$

де A — оптична щільність досліджуваного розчину;

c — концентрація розчину г / 100 мл;

b — товщина шару в сантиметрах.

Ідентифікація флавоноїдів Ідентифікацію фенольних сполук у вигляді рутину проводили з використанням ТШХ порівняно з ФСЗ рутину Р [121].

Ідентифікація каротиноїдів. Для проведення аналізу готували розчини досліджуваних об'єктів у гексані у співвідношенні екстракт — розчинник (1 : 25). Якісний аналіз виконали методом тонкошарової хроматографії на пластинах із силікагелем марки F254 (Merck). Методика хроматографування: на лінію старту (1,5–2,0 см від краю пластини) тонкою лінією наносили об'єкти дослідження в кількості 10 мкл. Пластину в герметичній камері поміщали в розчинник, який виконував роль. *Розчин порівняння* – розчин β -каротину, *рухома фаза* — бензол Р – ацетон Р (25 : 1), *об'єм проб* — 10 мкл, *смугами* 10 мм, *виявлення* — 5% спиртовим розчином фосфорномолібденової кислоти.

Кількісне визначення суми каротиноїдів. *Приготування розчину екстракту коренеплодів моркви посівної.* У відтаровану хімічну склянку відважують близько 0,200 г екстракту коренеплодів моркви посівної, додають 5 мл 70% спирту етилового та нагрівають на водяній бані. Процедуру повторюють

ще двічі. Отриманий розчин переносять у ділильну лійку ємністю 50 мл, додають 5 мл гексану та інтенсивно струшують упродовж 2 хв. Після розшарування спиртову фракцію зливають, а гексанові екстракти фільтрують крізь паперовий фільтр, що містить 2,0 г натрію сульфату безводного в мірну колбу ємністю 10 мл. Процедуру повторюють ще два рази, додаючи 3 і 2 мл гексану відповідно.

Приготування розчину крему ректального. У відтаровану хімічну склянку відважують близько 10,0 г крему і поступово додають 50 мл 70% спирту етилового, перемішуючи до однорідності. Розчин переносять у ділильну лійку ємністю 250 мл, склянку промивають двома порціями по 20 мл і однією 10 мл 70% етанолу, додають 10 мл гексану після чого інтенсивно струшують упродовж 5 хв і залишають розшаруватися. Гексановий шар фільтрують у мірну колбу ємністю 25 мл крізь паперовий фільтр, що містить 3 г натрію сульфату безводного. Екстракцію повторюють 10 і 5 мл гексану, доводять об'єм до позначки гексаном, промиваючи фільтр з натрію сульфатом. Отримані розчини досліджували спектрофотометрично на каротиноїди на спектрофотометрі Evolution 60S у кюветах з товщиною шару 10 мм, використовуючи як контрольний розчин гексан.

Приготування стандартного розчину калію дихромату. 0,3600 г (точна наважка) СЗ калію дихромату розчиняють у воді очищеній Р у мірній колбі ємністю 1000 мл, доводять до позначки тим самим розчинником і ретельно перемішують. Розчин за забарвленням відповідає розчину, що містить 0,00208 мг β -каротину в 1 мл.

Вміст суми каротиноїдів $X_{\text{мкг}}$ у перерахунку на β -каротин обчислюють за формулою:

$$X_{\text{мкг/г}} = \frac{A \times V \times 0,00208 \times 1000}{A_{\text{см}} \times m_{\text{н}}},$$

де

A — оптична густина випробуваного розчину за 450 нм;

A_{ct} — оптична густина розчину калію дихромату за 450 нм;

0,00208 — кількість β -каротину в розчині в мг, який за забарвленням відповідає стандартному розчину калію дихромату;

V — об'єм розчину, що досліджується, мл;

m_n — маса наважки, г.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Приготування стандартного розчину рутину. 0,050 г СЗ рутину поміщали у мірну колбу ємністю 100 мл, додали 75 мл 96% етанолу, нагрівали, перемішуючи до розчинення, і після охолодження доводили до позначки та перемішували. 2 мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу ємністю 25 мл, додавали 2 мл алюмінію хлориду реактиву і доводили до позначки 5% розчином льодяної оцтової кислоти у 96% етанолі. Як контрольний розчин використовували розчин, приготований аналогічно без додавання алюмінію хлориду.

Приготування досліджуваного розчину крему ректального. Спиртовий розчин, що залишився після екстракції гексаном суми каротиноїдів із розчину, наважки крему переносили у мірну колбу ємністю 200 мл, ділительну лійку і посуд, куди зливали розчин крему, ополіскували трьома порціями по 20 мл 70% етанолу, зливаючи його у ту саму колбу. Об'єм розчину доводили до позначки тим самим розчинником і перемішували. 1 мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу ємністю 25 мл, додавали 2 мл алюмінію хлориду реактиву і доводили до позначки 5% розчином льодяної оцтової кислоти у 96% етанолі. Як контрольний розчин використовували розчин, приготований аналогічно без додавання алюмінію хлориду.

Отримані розчини витримували 30 хв після чого знімали абсорбційні спектри на спектрофотометрі Evolution 60S у видимому світлі в межах від 380 до 450 нм у кюветах з товщиною шару 10 мм порівняно з відповідним контрольним розчином.

Визначення меж концентрації розчину рутину, за яких світлопоглинання комплексів з алюмінію хлоридом підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера. Застосування спектральних методів для кількісного визначення речовин є

можливим тільки за умови підпорядкуванню аналізованого розчину закону Бугера-Ламберта-Бера. Для перевірки підпорядкування будують графік залежності оптичної густини від концентрації розчину. Розчин підпорядковується закону тільки в тій ділянці, де графічна залежність є прямолінійною.

0,050 г РСЗ рутину поміщали у мірну колбу ємністю 100 мл, додавали 75 мл 96% етанолу, нагрівали, перемішуючи до розчинення, і після охолодження доводили до позначки та перемішували. Об'єм у мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу ємністю 25 мл, додавали 2 мл алюмінію хлориду реактиву і доводили до позначки 5% розчином льодяної оцтової кислоти у 96% етанолі. Як контрольний розчин використовували розчин, приготований аналогічно без додавання алюмінію хлориду.

Оптичну густину отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм в кюветах з товщиною шару 1 см порівняно з відповідним контрольним розчином.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у досліджуваному кремі проводили методом спектрофотометрії за реакцією взаємодії з алюмінію хлоридом з наступним розрахунком за методом стандарту. Пробопідготовку здійснювали за методикою, описаною вище під час проведення спектральних досліджень. Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину стандарту вимірювали на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм порівняно з відповідним контрольним розчином. Вміст флавоноїдів у мг в одному грамі крему визначали за формулою:

$$X_{\text{мг/г}} = \frac{A \times V_1 \times V_3 \times m_{\text{см}} \times V_{2\text{см}} \times 1000}{A_{\text{см}} \times m_{\text{н}} \times V_2 \times V_{1\text{см}} \times V_{3\text{см}}},$$

де

A — оптична густина випробовуваного розчину за 410 нм;

$A_{\text{см}}$ — оптична густина розчину в досліді зі стандартом за 410 нм;

m_n — маса наважки крему, г;

m_{cm} — маса наважки стандартного зразка рутину, г;

V_1 — об'єм мірної колби, в якій розчиняли наважку крему, мл;

V_2 — об'єм аліквоти, яку відбирали для приготування досліджуваного розчину, мл;

V_3 — об'єм мірної колби, в якій готували досліджуваний розчин, мл;

V_{1cm} — об'єм мірної колби, в якій розчиняли наважку СЗ рутину, мл;

V_{2cm} — об'єм аліквоти, яку відбирали для приготування досліджуваного розчину стандарту, мл;

V_{3cm} — об'єм мірної колби, в якій готували досліджуваний розчин стандартного зразка рутину, мл.

Фармакологічні дослідження. Дослідження проводили під керівництвом заступника директора з наукової роботи Навчально-наукового інституту прикладної фармації к. біол. н. Д. В. Літкіна на безпородних статевозрілих щурах (самках), що утримувалися у віварії ННТЦ МБД НФаУ.

Статистична обробка. Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (М) та стандартної похибки (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою непараметричних методів аналізу (U-тест Манна-Уїтні) та альтернативних методів (кутове перетворення за Фішером ϕ). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості $P < 0,05$. Статистичну обробку проводили з використанням базового пакета програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [120, 127,].

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну методологію досліджень з розробки складу та технології крему ректального з ЕМПГ та рутином з урахуванням вимог Настанови ІСН Q8.

2. Охарактеризовано ЕМПГ та рутин та допоміжні речовини, що використовувались при проведенні досліджень.

3. Наведено методики органолептичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, текстурних, аналітичних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень, що дозволили обґрунтувати оптимальний склад та технологію крему ректального з ЕМПГ та рутином.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ МОРКВИ ПОСІВНОЇ ТА РУТИНОМ

3.1 Аналіз ринку препаратів для консервативного лікування геморою

На сьогодні сучасна медицина пропонує різні шляхи вирішення проблеми геморою:

- немедикаментозні, спрямовані на зміну способу життя пацієнта (фізична активність, здорове харчування);
- медикаментозні (лікарська терапія, народні засоби);
- заходи, спрямовані на зниження тиску в анальному каналі;
- малоінвазивні;
- хірургічні методи [129, 130].

Найпоширенішими є комплексні схеми консервативного лікування, які передбачають застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп, а саме: антибіотики, протизапальні, альфа-адреноблокатори, спазмолітики, препарати, призначені для поліпшення кровообігу, тощо [131]. Рекомендовані групи ЛЗ [132, 133, 134] для консервативного лікування геморою наведені у табл. 3.1.

Аналіз даних (табл. 3.1) дозволяє зробити висновок, що сучасний арсенал місцевих протигеморойних засобів максимально спрощує лікареві і пацієнту процес лікування. Приоритет віддають лікарським препаратам у формі мазей, кремів, гелів, оскільки процес їх уведення максимально спрощений (ЛЗ комплектується спеціальними насадками, ректальними наконечниками). Уведення ректальних супозиторіїв може супроводжуватись певними негативними явищами: супозиторій може випадати назовні, можуть додатково травмуватись гемороїдальні вузли тощо. Тим паче, що за зовнішнього геморою

виникає потреба нанесення препарату не тільки на стінки анального каналу, а й на прианальну зону.

Таблиця 3.1

Основні фармакотерапевтичні групи лікарських засобів для консервативного лікування геморою

Група	Речовина	Спосіб застосування
У-бензопірони (флавоноїди)	Мікронізована очищена фракція флавоноїдів,	Системні флеботропні препарати
	діосмін напівсинтетичний,	
	рутин, рутозиди,	
	геспередин	
Глюкокортикоїди	Преднізолон,	Місцево, у вигляді мазей та супозиторіїв
	гідрокортизон та флуокортолон	
НПЗЗ	Кетопрофен,	Системна фармакотерапія, спрямована на усунення болювого синдрому, застосовуються per os і парентерально (внутрішньом'язово та внутрішньовенно)
	диклофенак,	
	індометацин	
Антикоагулянти	Гепарин	Місцево, у вигляді мазей та супозиторіїв
Антиконгестанти	Фенілефрин	Місцево, у вигляді мазей та супозиторіїв
Гемостатичні засоби	Етамзилат натрію,	Системна фармакотерапія, спрямована на зупинку гемороїдальних кровотеч, застосовуються per os і парентерально (внутрішньом'язово та внутрішньовенно)
	транексамова кислота	
Місцеві анестетики	Лідокаїн,	Місцево, у вигляді мазей та супозиторіїв
	бензокаїн	
Інші рослинні екстракти	Антоціанозиди (екстракт чорниці),	
	проантоціанідоли (екстракт з листя та кісточок винограду),	
	екстракт Ginkgo biloba,	
	екстракт кінського каштану	

Аналіз даних (табл. 3.1) дозволяє зробити висновок, що сучасний арсенал місцевих протигеморойних засобів максимально спрощує лікареві і пацієнту процес лікування. Приоритет віддають лікарським препаратам у формі мазей, кремів, гелів, оскільки процес їх уведення максимально спрощений (ЛЗ комплектується спеціальними насадками, ректальними наконечниками). Уведення ректальних супозиторіїв може супроводжуватись певними негативними явищами: супозиторій може випадати назовні, можуть додатково травмуватись гемороїдальні вузли тощо. Тим паче, що за зовнішнього геморою виникає потреба нанесення препарату не тільки на стінки анального каналу, а й на прианальну зону.

Для обґрунтування доцільності розроблення нового вітчизняного ЛЗ для лікування геморою слід визначити обсяги та потенціал українського фармацевтичного ринку і тенденції його розвитку.

На сьогодні у науковій літературі є публікації, які відображають результати аналізу асортименту та ціни, однак події, що відбулися за останні роки, змінили картину на фармацевтичному ринку України. Економічна криза, наслідки гібридної та повномасштабної війни змінили структуру споживання і асортимент пропонуваного ЛЗ. До того ж ті окремі результати маркетингових досліджень ринку цих груп, що трапляються в літературних джерелах [133,134], носять фрагментарний характер і не відбивають тенденції сьогодення. Тому дослідження, які дозволяють визначити сучасний стан ринку зазначених груп препаратів, тенденції їх споживання, доцільність розроблення вітчизняних препаратів для лікування геморою, є актуальними.

Нами здійснено аналіз структури асортименту, вартості ЛЗ, тенденцій споживання, які проводили за даними системи «Equalizer» компанії «Business Credit» згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та АТС-класифікацією, період проведення аналізу – грудень 2020 року – грудень 2021 року [136, 137, 138]. Під час аналізу асортименту визначали кількість і структуру виробників, різноманітність форм випуску та інші показники, що характеризують споживання зазначеної групи препаратів на ринку України.

Об'єктами дослідження були ЛЗ, які мають реєстрацію на території України та використовуються для лікування геморою. У ході досліджень було проаналізовано первинну та вторинну маркетингову інформацію.

Міжнародна АТС-класифікація виділяє засоби, що застосовуються для лікування геморою, в окрему групу С 05 Ангіопротектори, всередині якої вони розподіляються таким чином:

- С05А – антигемороїдальні засоби для місцевого застосування;
- С 05С – капіляростабілізуювальні засоби;

Наступна градація:

- С05АХ – інші антигемороїдальні для місцевого застосування;
- С05СА – біофлаваноїди;
- С05СХ – інші капіляростабілізуювальні препарати [139].

Особливе місце посідають препарати групи С05А Антигемороїдальні засоби для місцевого застосування – близько 30% від усіх засобів групи С05, але найбільш поширеними є капіляростабілізуювальні засоби (С05С) – близько 53% в упаковках.

Нами проведено аналіз вищезазначених груп препаратів. Першим кроком став аналіз загальної групи ангіопротекторів С05. Аналіз структури ринку свідчить, що лівова частка загальної групи С05 належить закордонним виробникам – на сьогодні вони охоплюють понад 65% українського ринку ангіопротекторів (табл. 3.2). Стосовно групи антигемороїдальних засобів для місцевого застосування та групи капіляростабілізуювальних засобів, то у 2021 році співвідношення вітчизняних до імпортованих препаратів складає 8,4 : 91,6 та 42,6 : 57,37. За аналізом внутрішніх груп ЛЗ спостерігається така сама ситуація – частка вітчизняного виробника за обсягами реалізації у доларах становить близько 10%. Основними імпортерами цих засобів на ринок України залишаються Німеччина, Франція, Ізраїль. Станом на кінець 2021 року за групою С05 присутні 107 торгових найменувань, 63 бренди за 39 міжнародними непатентованими назвами (МНН) від 37 виробників.

З групи С05 за номенклатурою Україні належить 52%, хоча частка ринку за грошовими показниками складає 34,5% (рис. 3.1, табл. 3.2). Тобто ринок України достатньо насичений вітчизняними препаратами, але за обсягами реалізації ринок належить закордонним виробникам.

Щодо іноземних виробників, на ринку присутні препарати Франції, Швейцарії, Болгарії, Німеччини, Іспанії, Словенії, Італії, США. Лідерами продажів є засоби виробництва фірм «Серв'є» (Франція), «Іннотек Інтернаціональ» (Франція), «Тева» (Ізраїль), «Стада» та «Байер АГ» (Німеччина) (рис. 3.1). Лідерами постачання вітчизняних препаратів цієї групи є Борщагівський ХФЗ, АТ «Галичфарм», Київський вітамінний завод, ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ПАТ «Монфарм».

Таблиця 3.2

Співвідношення лікарських засобів вітчизняного та імпортного виробництва в групі C05 протягом року за грошовими показниками (грудень 2020 р. – грудень 2021 р.)

Ринкові показники групи	Обсяг ринку (тис. дол./ %)						
	C05	C05A	C05C	C05A+ C05C	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA +C05CX)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+ C05CX) (гель, мазь, крем, супозиторії ректальні)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA +C05CX) (гель, мазь, крем, супозиторії ректальні)
Загальний обсяг реалізації ЛЗ	84,38/ 100	19,54/ 100	56,66/ 100	76,20/ 100	68,79/ 100	17,795/ 100	5690/ 100
Обсяг реалізації препаратів вітчизняного виробництва	29,07/ 34,45	1,64/ 8,4	24,15/ 42,62	25,79/ 33,84	25,350/ 35,85	1,721/ 9,67	613/ 10,77
Обсяг реалізації препаратів імпортного виробництва	55,30/ 65,54	17,90/ 91,6	32,51/ 57,37	50,41/ 66,16	43,44/ 63,15	16,074/ 90,33	5077/ 89,23

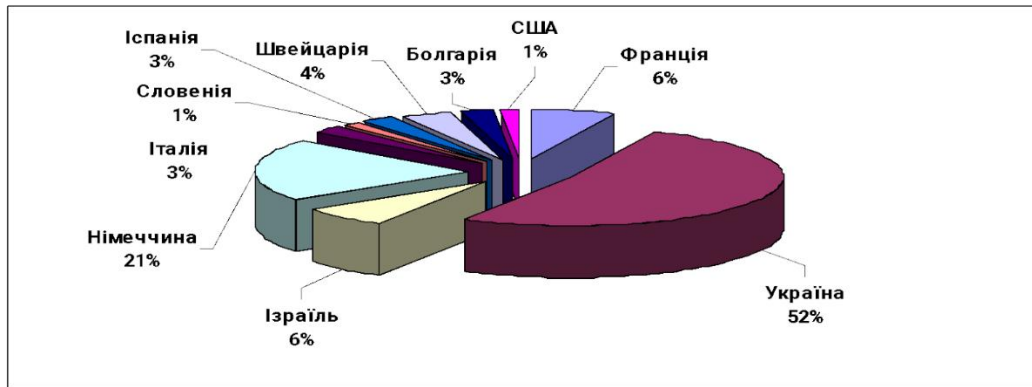


Рис. 3.1 Розподіл препаратів групи С05 за країнами-виробниками (за кількістю найменувань)

За підсумками 2021 року, основними факторами, що впливали на розвиток фармацевтичного ринку, були економічна ситуація в країні та добробут населення. Щодо економічних показників, зростання ВВП склало близько 3,1%, інфляційні процеси перевищили очікування і склали понад 9%. Проте усі категорії товару «аптечного кошика» продемонстрували у 2021 році (щодо 2020 р.) зростання у доларовому еквіваленті на 18,6%, у 2020 р. – + 4,7% [136]. Стосовно групи С05 тенденції розвитку ринку свідчать, що ринок розвивається як в одиницях, так і в грошовому виразі (табл. 3.3). Так, загалом група С 05 виросла в цьому році в натуральних одиницях (GR TU),% = 20,17, а також у доларовому еквіваленті (GR SV),% = 36. Аналогічні прирости показали всі групи, що входять до складу С 05 (С05А Антигемороїдальні + С05С Капіляростабілізувальні), окрім фітопрепаратів. Але на сьогодні цей сегмент має незначні обсяги продажів.

Препарати групи С05А показали приріст на 28% у натуральних одиницях, а капіляростабілізувальні засоби (група С05С) збільшились на понад 40% (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Загальні показники фармацевтичного ринку з-поміж груп лікарських засобів для консервативного лікування геморою (грудень 2020 р. – грудень 2021 р.)

Показники ринку	Досліджувані групи та підгрупи ЛЗ відповідно до АТС-класифікації						
	C05	C05A	C05C	C05A+ C05C	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+C05CX)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+C05CX) (гель, мазь, крем, супозиторії ректальні)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+C05CX) (фітопрепарати)
1	2	3	4	5	6	7	8
Загальний обсяг реалізації (SV), тис. дол.	84379	19544	56660	76204	68792	17994	11
Темпи приросту / зменшення ринку в дол. (до попереднього року) (GR SV), %	36	28	40,61	37,04	38,17	25,08	-54,5
Загальний обсяг реалізації, тис. уп. (TU)	11522	3060	6807	9876	8836	3311	1,6
1	2	3	4	5	6	7	8

Продовження табл.3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Темпи приросту / зменшення ринку в уп. (до попереднього року) (GR TU), %	20,17	15,92	23,66	21,15	21,88	13,15	-62
Середньозважена вартість упаковки (Pw_i), дол.	7,30	6,39	8,32	7,72	7,79	5,43	0,7
Темпи приросту / зменшення середньозваженої вартості до попереднього року, %	12,95	10,10	13,71	13,11	13,37	10,55	20,16
Індекс інфляції* (індекс споживчих цін)	1,068	1,093	1,060	1,069	1,065	1,058	1,202

Примітка. * - індекс інфляції, або індекс споживчих цін, – показник, який характеризує зміни загального рівня цін на товари і послуги, які купуються населенням для невиробничого споживання.

Таблиця 3.4

Загальні показники, що характеризують структуру асортименту препаратів для консервативного лікування геморою (грудень 2020 р. – грудень 2021 р.)

Показники ринку	Досліджувані групи та підгрупи ЛЗ відповідно до АТС-класифікації						
	C05	C05A	C05C	C05A+ C05C	C05A+ C05C (тільки C05AX+ C05CA+ C05CX)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+ +C05CX) (гель, мазь, крем, супозиторії ректальні)	C05A+ C05C (C05AX+ C05CA+ C05CX) (фітопрепарати)
1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість торгових найменувань (товарних позицій), SKU*	118	30	56	86	75	34	1
Кількість брендів	68	17	36	53	49	24	1
Кількість корпорацій	42	11	29	40	34	21	1
Кількість МНН	39	15	20	35	29	17	1

Продовження табл.3.4

1	2	3	4	5	6	7	8
I_{new} (індекс товарів, що з'явилися у цьому періоді)	1,001	1	1,001	1	1,001	1	1
I_{out} (індекс товарів, що вибули з ринку)	1	1	1	1	1	1	1
Частка підгрупи в загальній групі препаратів C05 у грн, %	100	23,16	67,14	90,30	81,52	21,32	0,01
Частка підгрупи в загальній групі препаратів C05 в од., %	100	28,03	52,33	80,36	70,09	31,77	0,93

Примітка. SKU* – товарна позиція (англ. Stock Keeping Unit — ідентифікатор товарної позиції).

Також підвищилось споживання препаратів груп C05A та C05C (C05AX + C05CA + C05CX) у певних ЛФ: гелю, мазі, крему, супозиторіїв ректальних (до 13% у натуральних одиницях, до 25% у грошових). На МЛФ за цими двома групами (C05A + C05C; гель, мазь, крем, супозиторії ректальні) припадає близько 32% від загальної кількості від усіх форм. На фармацевтичному ринку сьогодні з м'яких форм присутні 24 препарати за 17 міжнародними непатентованими назвами (МНН) від 21 виробника. Вітчизняне виробництво МЛФ препаратів для лікування чи профілактики геморою займає до 10% з-поміж усіх присутніх на ринку. Лідери продажів (у натуральних одиницях) з-поміж вітчизняних та іноземних виробників і узагальнений рейтинг наведено у табл. 3.5. Слід зазначити, що Троксевазин займає понад 50% ринку МЛФ для консервативного лікування геморою.

Тобто, незважаючи на те, що ринок є привабливим і кількість представлених вітчизняних препаратів зросла за останній час, бажаний обсяг ринку та ширина асортименту для вітчизняного виробника ще не досягнуті.

Взагалі цінова політика виробників у цій групі препаратів поділяється на високу, середню та низьку. Традиційно в низькій групі перебувають вітчизняні препарати, найбільша частина препаратів – на середньому рівні (від 7 до 9 дол./уп.), та є препарати високого цінового рівня – 14-15 дол./уп. (рис. 3.2). На жаль, вітчизняні препарати – це засоби з високою чутливістю попиту до зміни ціни, тому за інфляційних процесів може спостерігатись зниження попиту на фоні зростання цін. Середньозважена ціна препаратів цієї групи теж вища за середню – 8,32 проти 7,30\$ у середньому за групою C05 (рис. 3.2). На ці дві градації припадає близько 90% номенклатури групи C05.

Таблиця 3.5

Рейтинг антигемораїдальних засобів для консервативного лікування у формах гелю, мазі, крему, супозиторіїв на ринку України (2021 рік) за обсягами реалізації у натуральних одиницях

№	Вітчизняні виробники	№	Закордонні виробники	№	Загальна група
1	Анузол суп. рект. № 10, Монфарм	1	Троксевазин Гель туба 2% 40 г № 1, Тева	1	Троксевазин Гель туба 2% 40 г № 1, Тева
2	Красавка суп. рект. 15 мг № 10, Лекхім АТ	2	Троксевазин Гель туба 2% 100 г № 1, Тева	2	Троксевазин Гель туба 2% 100 г № 1, Тева
3	Троксерутин-Дарниця Гель 2% 30 г № 1, Дарниця	3	Проктозан Нео Мазь туба 20 г № 1, Стада	3	Проктозан Нео Мазь туба 20 г № 1, Стада
4	Іхтіол суп. рект. 0,2 г № 10, Монфарм	4	Проктоглівенол Крем туба 30 г № 1, Рекордаті	4	Троксерутин-Дарниця гель 2% 30 г № 1, Дарниця
5	Прополіс суп. рект. 0,1 г № 10, Лекхім АТ	5	Реліф Мазь туба 2,5 мг/г 28,4 г № 1, Байер Хелскаре	5	Проктоглівенол Крем туба 30 г № 1, Рекордаті
6	Троксерутин Гель туба 2% 35 г № 1, Червона Зірка	6	Троксевазин Гель туба 2% 20 г № 1, Тева	6	Реліф Мазь туба 2,5 мг/г 28,4 г № 1, Байер Хелскаре
7	Красавка суп. рект. 15 мг № 10, Монфарм	7	Репарил-гель Н Гель 40 г № 1, Мадаус	7	Троксевазин Гель туба 2% 20 г № 1, Тева
8	Бетіол суп. рект. № 10 (5x2), Лекхім АО	8	Флеботон Гель туба 2% 40 г № 1, Софарма	8	Троксерутин Гель туба 2% 35 г № 1, Червона Зірка
9	Троксегель КМП Гель туба 2% 40 г № 1, Артеріум	9	Тромбоцид Гель 15 мг/г 40 г № 1, Бене Арцнаймітт	9	Репарил-гель Н гель 40 г № 1, Мадаус
10	Ескувен Гель туба 1% 50 г № 1, Тернофарм	10	Постеризан Мазь туба 25 г № 1, Каде	10	Флеботон Гель туба 2% 40 г № 1, Софарма

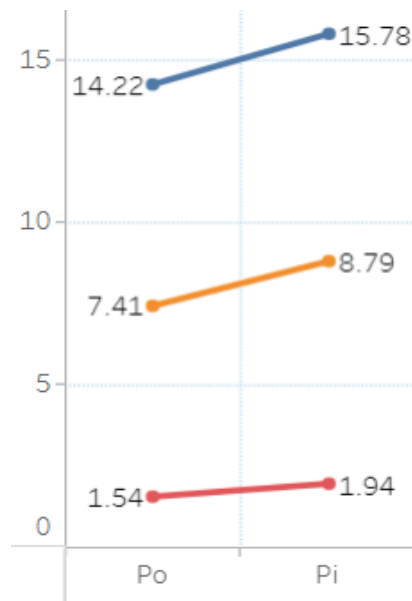


Рис. 3.2 Ціни за рівнями (низький, середній, високий) на препарати групи C05, дол./уп.

Ринок був стабільний для препаратів цієї групи, оскільки протягом року індекс товарів, що з'явилися або вибули з ринку, коливався близько 1. Тобто попит та реалізація препаратів були задовільними, і жоден препарат з ринку не вийшов. Слід зазначити, що з ринку на цей час було усунуто російські препарати вищезазначених груп, які продавалися в Україні у попередні роки [140].

Вивчення складу препаратів для місцевого лікування геморою показало, що вони можуть містити як хімічні, біогенні, так і рослинні складові. Водночас перелік можливих рослинних комбінацій досить великий. Слід зазначити, що частка фітопрепаратів, які входять до складу двох вищезгаданих груп, досить незначна — близько 1%. Джерелом рослинної терапії є: полин — протизапальний і болезаспокійливий ефект; пижмо звичайне — протизапальний, протимікробний і ранозагоювальний ефект; гірчак печучийний — загоює дрібні ранки, полегшує запалення і підсушує гемороїдальні вузли; лопух — зменшує гемороїдальні вузли; алоє — змазування анальних тріщин і зовнішніх гемороїдальних вузлів свіжовичавленим соком — добрий засіб прискорити їх загоєння; ромашка аптечна — протизапальний засіб. Екстракт з кореневища перстачу та екстракт з трави деревію мають протизапальну і в'язучу дію. Густий екстракт кори каштану кінського, у складі якого міститься ескулін з невеликою кількістю есцину,

підвищує еластичність вен. Густий екстракт з коренів беладони чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи [141].

На жаль, фітопрепарати в складі груп, що застосовуються для консервативного лікування геморою, мають невелику частку й останнім часом гублять свої позиції на ринку: за 2021 рік вони зменшили обсяги продажів і в натуральних, і в грошових одиницях більш ніж наполовину (відповідно -54 та -62%). Можливо, що відбувається «вимивання» дешевих препаратів з ринку з низькою прибутковістю: за середньої цінової вартості препаратів групи C05 – 7,3 дол. середня вартість упаковки фітопрепаратів – 0,7 дол., тобто в 10 разів нижча. Ціна на них зростала дуже повільно – вартість препаратів зросла десь на 20% (на тлі індексу споживчих цін = 1,2). Хоча за усіма іншими групами препаратів зростання цін перевищує індекс інфляції. Ця група препаратів не приносить значних прибутків і, відповідно, має слабе просування, аптечний персонал невмотивований до їх просування.

Окрему увагу слід приділити препаратам, до складу яких входить рутин як окремо, так і в комплексі з іншими АФІ (троксерутин, троксерутин + декспантенол, троксерутин + індометацин тощо). Їх кількість обмежена, до них належать як вітчизняні, так і закордонні препарати. На українському ринку присутні: Венорутинол гель туба 40 г та Пантевенол гель туба 40 г (Борщагівський ХФЗ); Троксевазин гель туба 2% 20, 40, 100 г (Тева Фармацевтикал Індастріз); Троксевенол гель туба (Віола ФФ); Троксегель КМП гель туба (Артеріум); Троксерутин гель туба (ФФ Червона Зірка); Троксерутин-Дарниця гель 30 г, Флеботон гель туба 2% 40 г (Софарма). Однак лідерами ринку за обсягами реалізації продукції в одиницях є Тева Фармацевтика Індастріз (їй належить близько 63% ринку) та фірма «Дарниця» (понад 22% ринку) препаратів, що містять рутин. Середня вартість упаковки препарату з рутином складає 4.4 дол., тобто вона знаходиться між низьким та середнім ціновим рівнем і є доступною. Препарати відрізняються ефективністю та мінімальною кількістю побічних реакцій.

Разом на ринку присутні 10 найменувань SKU з рутинами, кількість брендів – 7, кількість корпорацій – 7, кількість INN – 3. Група препаратів з

рутинами теж демонструвала зростання як у натуральних, так і в грошових одиницях (+10 та +20%). З-поміж них препаратами-лідерами є Троксевазин («Тева») і Троксерутин («Дарниця» та «Червона Зірка»). Троксевазин гель туба 2% у різних обсягах загалом займає понад 65% продажів за цією групою засобів у натуральних одиницях та понад 80% ринку – у грошових. Нові препарати, що містять рутини, у цьому році на ринку не з'являлись. Але загалом ринок препаратів, що містять рутини, показав позитивні темпи зростання у будь яких одиницях, що є позитивним моментом для вітчизняних розробників.

Нами проаналізовано склад присутніх на українському ринку протигеморойних засобів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Діючі речовини у складі м'яких лікарських форм (гелі, мазі, креми, супозиторії ректальні) препаратів для лікування геморою, дозволених до реалізації в Україні

Назва МНН	Кількість посилянь у складі препаратів	Назва МНН	Кількість посилянь у складі препаратів
Aescin	4	Phyto (belladonna)	3
Aescin, diethylamine salicylate	1	Propolis	2
Aescin, thiamine	1	Sulfanilamide, camphora	1 proctan
Bufexamac	1	Tribenoside, lidocaine	2
Comb.	5	Troxerutin	8
Dexpantenol	1	Troxerutin, dexpantenol	1
Емохупін	1	Troxerutin, indometacin	1 troxevenol
Heparin sodium, prednisolone	2 proctozan	Xeroform, belladonna ext.	2 annuzol
Pentosan polisulphate	1		

Загалом у складі ЛЗ місцевої дії використовується понад 17 активних речовин [142, 143].

Отже, можна виділити такі основні тенденції: ринок препаратів для консервативного лікування геморою представлений досить широким спектром препаратів. Однак вивчення динаміки змін в обсягах реалізації і структурі асортименту препаратів показує, що на ринку превалюють препарати закордонного виробництва, частка українських препаратів складає від 8 до 40% за різними групами та формами випуску. Що стосується тенденцій розвитку, відзначаються деякі коливання ринку у зв'язку з кризовими явищами в нашій країні, проте загальна тенденція свідчить про позитивний розвиток ринку препаратів досліджених груп та його високі темпи. Крім того, перспективним сегментом ринку для вітчизняних розробників і виробників можна назвати сегмент препаратів для комплексної терапії цих захворювань, що мають у своєму складі рутин, аесцин, протизапальні засоби; препарати для поліпшення кровообігу, інші складові природного походження. Комплексні препарати можуть забезпечити ефективну терапію, добре переносяться хворими, мають незначну кількість побічних ефектів [144]. Особливий інтерес викликають популярні в терапії геморою МЛФ та супозиторії. Для виробників вони цікаві можливістю використання широкої вітчизняної сировинної бази, що зменшує собівартість продукції і спрощує логістичну складову, полегшує процес контролю якості. Більшість препаратів у гелевій основі, а саме емульсійної, мають певні переваги: м'яко діють на слизову, поліпшують біодоступність та підвищують швидкість усмоктування активних компонентів. Подальший пошук ефективного комплексного препарату затребуваний ринком, може забезпечити достатні прибутки, але потребує агресивного просування.

Отже, на підставі проведеного маркетингового аналізу встановлено, що останнім часом ринок антигемороїдальних засобів для місцевого застосування та капіляростабілізуювальних засобів розвивався досить енергійно – темпи зростання ринку у період 2020-2021 рр. склали від 15 до 23% у натуральних одиницях і від 28 до 40% у грошових одиницях (для порівняння, загальні темпи

зростання фармацевтичного ринку України у 2021 р. у доларовому еквіваленті – 18%). Однак за структурою країн-виробників ринок залишається імпортозалежним – імпортні препарати займають від 60 до 90% вітчизняного ринку за номенклатурою.

У ході дослідження з'ясувалось, що найбільш популярними формами випуску препаратів групи антигемороїдальних засобів для місцевого застосування та капіляростабілізувальних засобів є таблетки, капсули, гелі, мазі, супозиторії. Вивчення складу препаратів для консервативного лікування геморою показало, що вони можуть містити як хімічні, біогенні, так і рослинні складові. Загалом у складі препаратів, присутніх на українському ринку, використовується у-бензопірони (флавоноїди), глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби, антикоагулянти, антиконгестанти, гемостатичні засоби, місцеві анестетики, рослинні екстракти. Кількість препаратів, які містять рутин як окремо, так і в комплексі з іншими АФІ, є обмеженою. Тому розробка вітчизняних препаратів з рослинними екстрактами та рутином є актуальним завданням фармацевтичної технології.

3.2 Дослідження фізико-хімічних властивостей рутину та екстракту моркви посівної густого

3.2.1 Визначення елементного складу густого екстракту коренеплодів моркви посівної

Елементний склад внутрішнього середовища організму людини впливає на стан органів, тканин, клітин та їх компонентів, підтримку іонного балансу в клітинах, обмін води, регуляцію активності багатьох ферментів. Також він визначає перебіг важливих біохімічних процесів в організмі людини. Мікро- та макроелементи є кофакторами гормонів і ферментів. За участю таких елементів, як магній, калій та натрій відбувається передача нервово-м'язового імпульсу; вони впливають на рівень артеріального тиску та роботу серцевого м'яза. За участю іонів заліза відбуваються процеси переносу кисню до клітин і тканин.

Елементи, які мають перемінну валентність, зокрема магній, мідь, цинк, входять до складу активних центрів природних антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази і здатні посилювати їх активність. Наявність надмірної концентрації токсичних елементів, зокрема плумбуму, арсену, меркурію, може спричинити тяжке отруєння організму людини і спровокувати розвиток кардіоміопатії та серцевої недостатності [145]. Тому визначення елементного складу рослинних екстрактів є важливим етапом під час створення нових ЛЗ на їх основі.

Якісний склад та кількісний вміст мінеральних елементів у густому екстракті коренеплодів моркви посівної вивчали методом атомно-абсорбційної спектроскопії, який наведено у загальній статті ДФУ 2.0.1 «Атомно-абсорбційна спектроскопія» з використанням калібрувальної кривої [120]. Дослідження проведено на базі Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів НАН України»» за участю молодшого наукового співробітника О.В. Гришиної. За результатами аналізу в зразку екстракту було ідентифіковано 19 мінеральних елементів, які наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Елементний склад ЕМПГ

Вміст елемента, мкг / 100 г														
Fe	Si	P	Al	Mn	Mg	Pb	Ni	Mo	Ca	Cu	Zn	Na	K	Sr
5,8	8,3	97,0	0,35	0,17	150,0	<0,03	0,10	0,01	55,0	0,26	1,5	415,0	2200,0	0,34

Примітка. Co < 0.03; Cd < 0.01; As < 0.01; Hg < 0.01.

Результати визначення елементного складу показали, що в досліджуваному зразку екстракту вміст важких металів перебував у межах гранично допустимої норми для лікарської рослинної сировини (ЛРС) за

вимогами ДФУ [120]. За даними таблиці 3.7 також можна зробити висновок, що екстракт у достатній кількості містить кальцій, який бере участь у регуляції проведення нервових імпульсів, скороченні м'язів, згортанні крові та регуляції проникності клітинних мембран. Парним елементом до нього є магній, який знижує рівень маркера запалення С-реактивного білка та бере участь у понад 300 ферментативних реакціях як кофактор, завдяки чому відіграє важливу роль у метаболічному обміні. Цей елемент бере участь у реалізації спазмолітичної активності, що сприятиме поліпшенню кровообігу навколо уражених тканин. Також ЕМПГ містить парні елементи калію та натрію, які регулюють обмін рідини в організмі, скорочення м'язів, забезпечують проведення нервового імпульсу [146, 147].

Отже, підсумовуючи вищевикладене, можна прогнозувати, що використання густого екстракту коренеплодів моркви посівної у складі м'якого ректального засобу потенційно дозволить ефективно впливати на основні ланки етіопатогенезу захворювання.

3.2.2 Визначення розчинності АФІ

Першим етапом наших досліджень було визначення фізико-хімічних показників АФІ – рутину та ЕМПГ. Досліджували кристалографічні характеристики рутину та вплив розчинників на кристалографічні показники субстанцій методом мікроскопії зразків [148].

Отримані результати (рис. 3.3) свідчать, що рутин є сумішшю об'ємних частинок невизначеної форми з вираженими когезивними властивостями за рахунок дії електростатичних сил. Остаточно визначити лінійний розмір окремих частинок та їх форму в сухому стані речовини було неможливо через утворення агломератів до 10 мкм, водночас у полі зору мікроскопа були присутні окремі частинки з довжиною від 0,01 до 0,1 мкм (до 10%) і фактором форми 0,35. На підставі результатів кристалографічних досліджень можна зробити висновок,

що порошок рутину є полідисперсною субстанцією з частинками, схильними до агломерації.



Рис. 3.3 Мікрофотографія субстанції рутину

З даних літератури відомо, що рутин практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі, погано — у киплячому спирті, практично не розчинний у розчинах кислот, етері, хлороформі, ацетоні та бензолі. Тому ми визначали вплив найбільш розповсюджених розчинників на зміну його кристалографічних характеристик та розподіл у досліджуваних рідинах. Для цього готували зразки суспензій рутину у ПЕО-400, етанолі 96%, воді очищеній, гліцерині, ПГ, олії кукурудзяній у співвідношенні 1:1 за температури (20 ± 2) °С (рис. 3.4–3.9). Отримані результати свідчать, що ПЕО-400 та етанол 96% незначно впливають на перерозподіл частинок рутину в полі зору мікроскопа. Зберігається значна кількість агломератів з лінійним розміром до 5 мкм. Суспензія у ПЕО-400

містить основну фракцію частинок, розмір яких лежить у межах 0,01–1 мкм (рис. 3.4), суспензія в етанолі 96% містить частинки розміром 0,01–3 мкм (рис. 3.5).

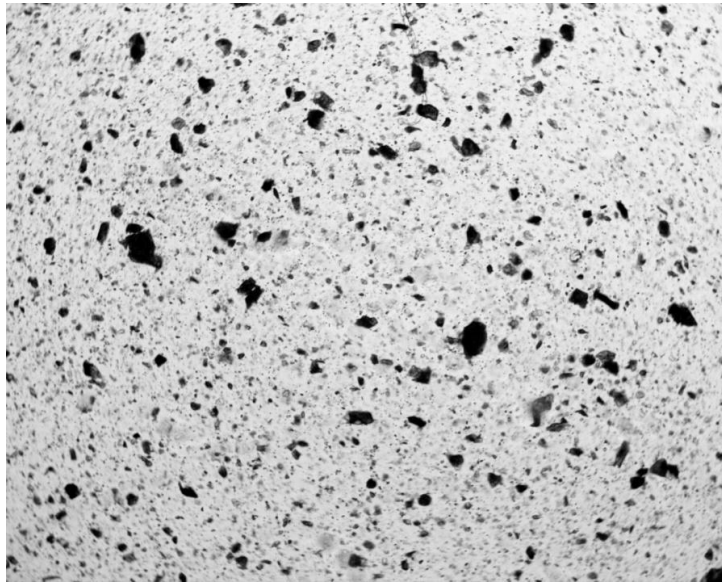


Рис. 3.4 Мікрофотографія суспензії рутину у ПЕО-400

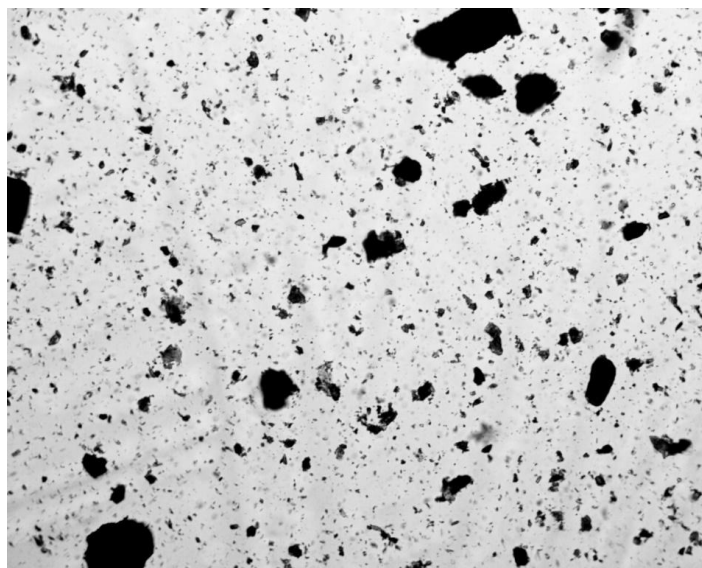


Рис. 3.5 Мікрофотографія суспензії рутину в етанолі 96%

Отримані результати дозволяють зробити висновок про кращу змочуваність рутину ПЕО-400, ніж етанолом 96%. Обидві рідини не розчиняють рутин.

Використання олії кукурудзяної та гліцерину сприяє утворенню полідисперсних систем, що містили дві основні фракції з нерівномірним розподілом частинок у вигляді прозорих прямокутників та агломератів у полі зору розміром 0,01-5,0 та 0,01-2,5 мкм (рис. 3.6, 3.7).

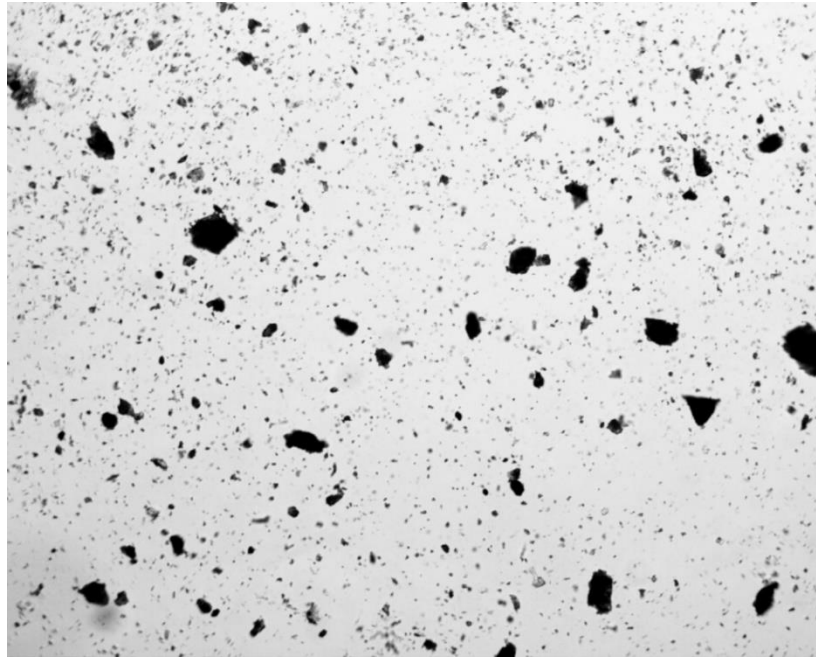


Рис. 3.6 Мікрофотографія суспензії рутину в олії кукурудзяній

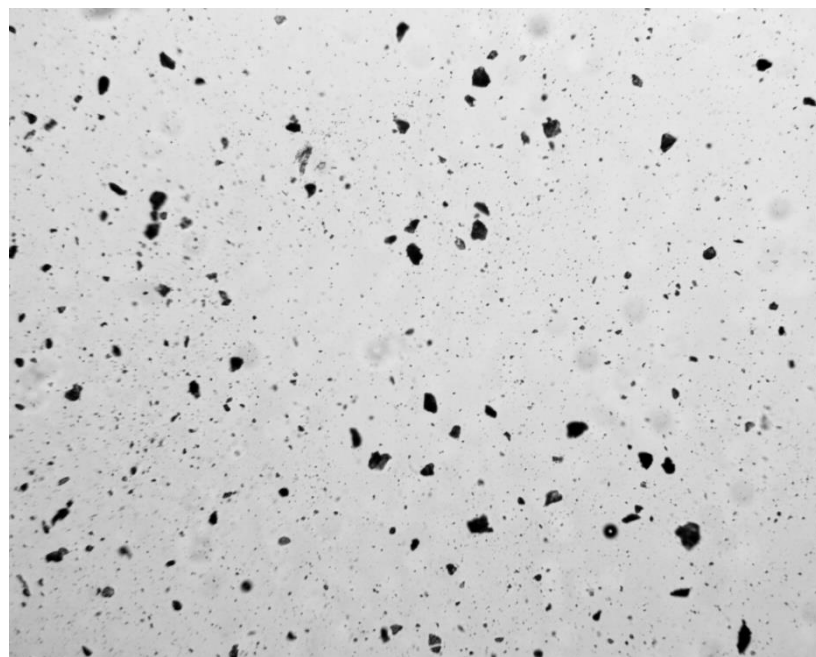


Рис. 3.7 Мікрофотографія суспензії рутину в гліцерині

У суспензії з пропіленгліколем спостерігався рівномірний розподіл частинок рутину та їх агломератів, розмір яких складав 0,01–1,5 (рис. 3.8).

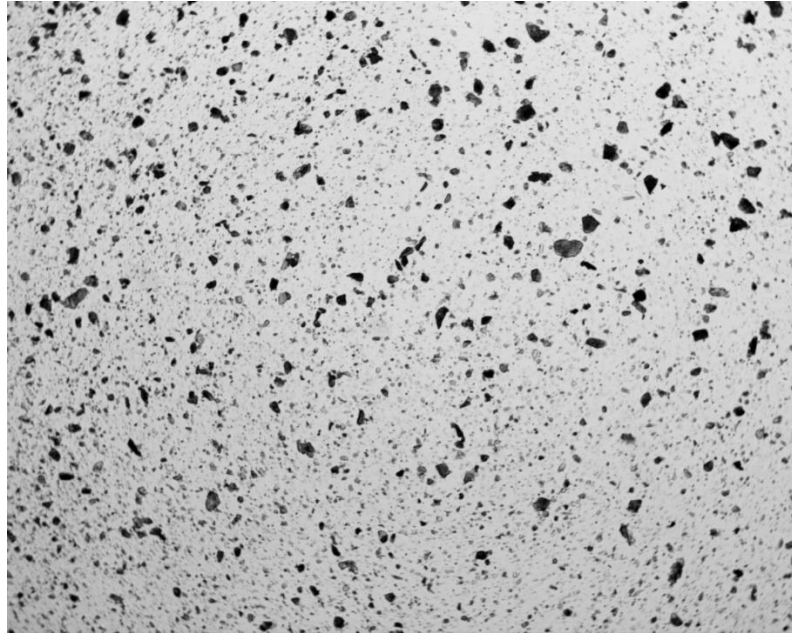


Рис. 3.8 Мікрофотографія суспензії рутину в ПГ

У воді очищеній утворювалася суспензія з однорідним розподілом частинок розміром 0,01 – 0,05 мкм (рис. 3.9).



Рис. 3.9 Мікрофотографія суспензії рутину у воді очищеній

Отже, за результатами мікроскопічних досліджень був обраний шлях уведення рутину до складу МЛЗ, що розробляється, – у вигляді суспензії у воді очищеній [149].

Далі було проведено дослідження сумішей ЕМПГ з вищенаведеними розчинниками (рис. 3.10 -3.15).

Додавання ПЕО-400 до густого екстракту у співвідношенні 1:2 спричиняло утворення полідисперсної суспензії з частинками та агломератами різної форми розміром від 0,1 до 7,0 мкм (рис. 3.10). У полі зору спостерігалися частинки частково змочені розчинником, водночас відбувалася зміна зовнішнього вигляду поверхні.

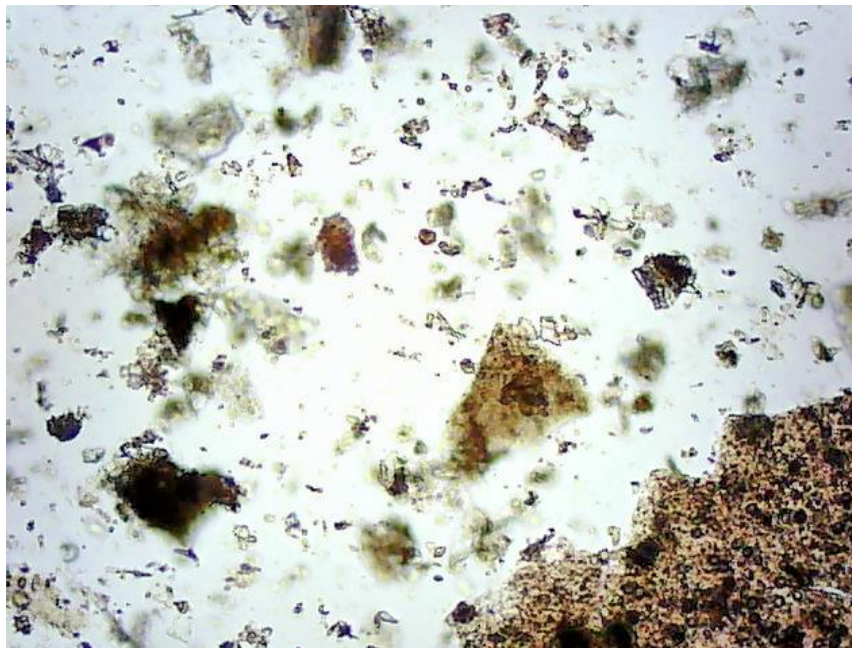


Рис. 3.10 Мікрофотографія суміші ЕМПГ з ПЕО-400

У суміші з етанолом 96% спостерігався задовільний ступінь змочування щільних частинок екстракту з частковим їх розчиненням. Лінійний розмір частинок знаходиться у межах 0,1–2 мкм (рис. 3.11).

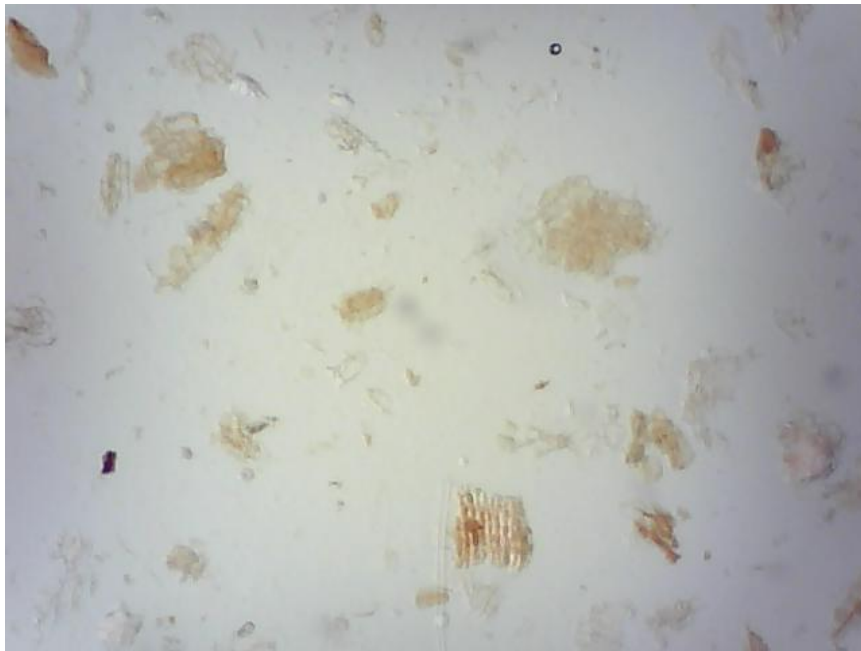


Рис. 3.11 Мікрофотографія суміші ЕМПГ з етанолом 96%

Додавання олії кукурудзяної (рис. 3.12) спричиняло рівномірний розподіл частинок екстракту в полі зору з отриманням задовільного ступеня поверхневого та крайового змочування зі зменшенням лінійних розмірів до 0,5–0,1 мкм.

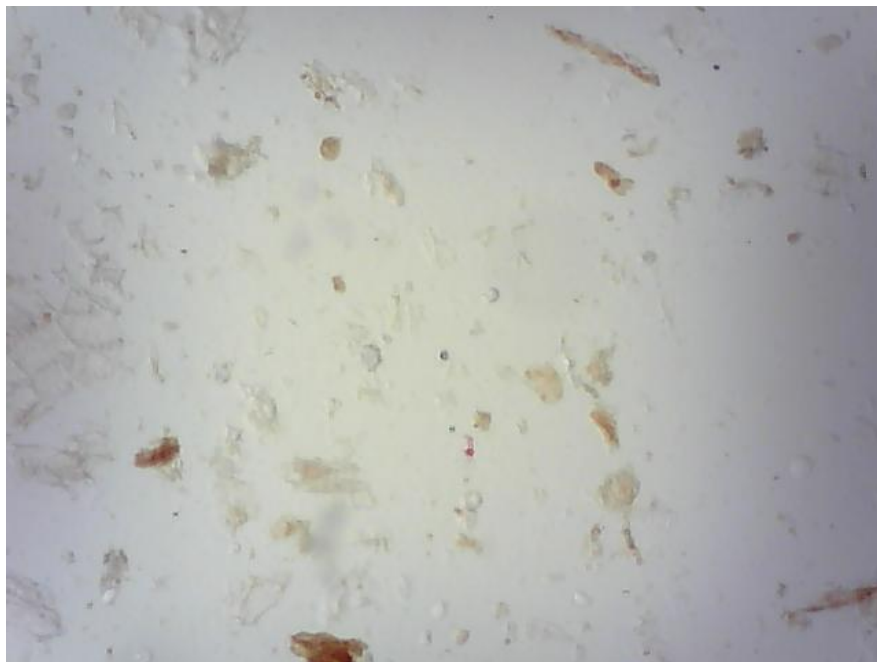


Рис. 3.12 Мікрофотографія суміші ЕМПГ з олією кукурудзяною

Додавання ПГ та гліцерину незначно впливало на зменшення лінійного розміру частинок та дозволяло отримати задовільний ступінь крайового змочування (рис. 3.13 та 3.14).

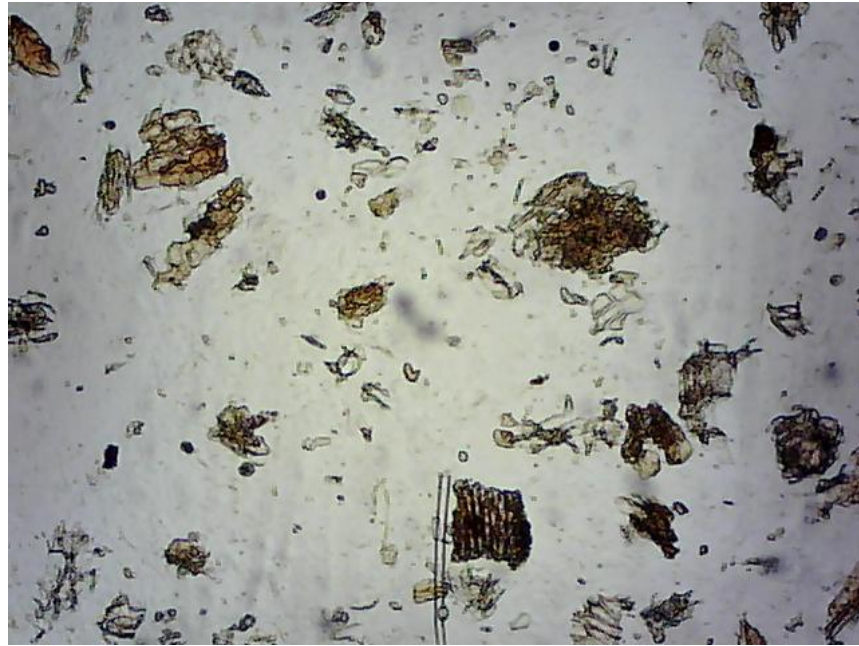


Рис. 3.13 Мікрофотографія суміші ЕМПГ з гліцерином



Рис. 3.14 Мікрофотографія суміші ЕМПГ з ПГ

У зразку з водою очищеною спостерігається полідисперсна суміш з нерівномірним розподілом змочених частинок у полі мікроскопа зі зміною їх лінійних розмірів за рахунок обмеженого набухання (рис. 3.15).

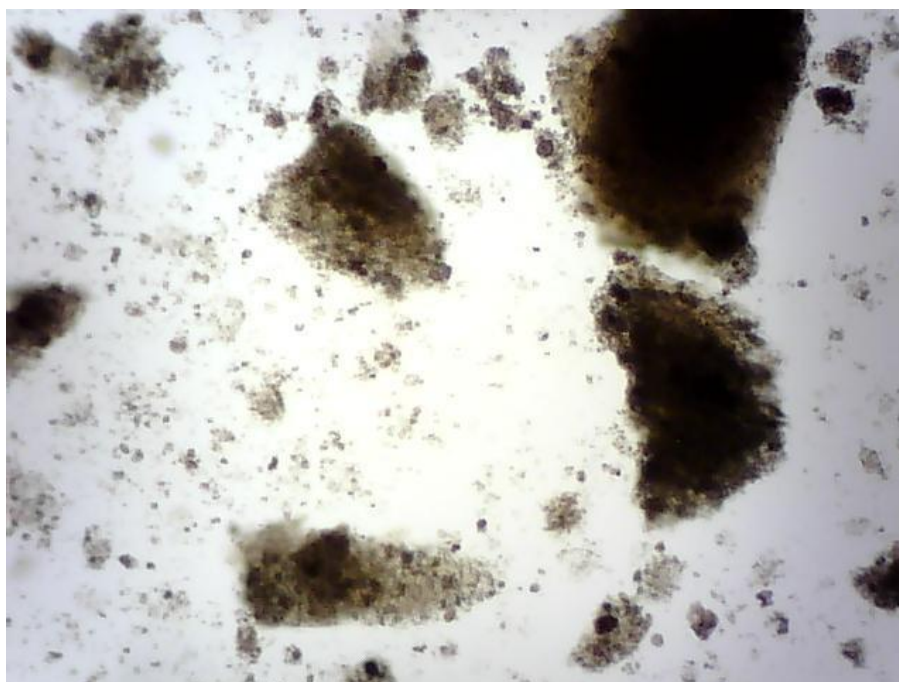


Рис. 3.15. Мікрофотографія суміші ЕМППГ з водою очищеною

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок про доцільність уведення ЕМППГ в олійну фазу.

3.3 Розроблення складу основи ректального лікарського засобу

Для місцевого лікування проктологічних захворювань широко застосовуються препарати у МЛФ, яка має високу біодоступність та зручна у застосуванні. Біофармацевтичні, споживчі властивості, фармакологічна активність МЛЗ здебільшого залежать від типу основи та допоміжних речовин, що входять до його складу.

Отже, наступним етапом досліджень було визначення складу основи МЛЗ для лікування геморою. З цією метою було виготовлено 6 зразків, склад яких наведено у таблиці 3.8. Вміст АФІ у дослідних зразках було обрано на підставі аналізу літературних джерел: ЕМППГ – 5%, рутину – 2%. [150, 151]

Таблиця 3.8

Склад модельних мазевих основ

№ зразка	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
1	Гелева	Aristoflex AVC Вода очищена	1,5 До 100,0
2	Емульгелева О/В	974P N Гліцерин ROKwinol 80 Цетостеариловий спирт Етиловий спирт Триетаноламін Масло вазелінове Вазелін Вода очищена	0,4 6,0 8,0 2,0 10,0 До рН 6,8 15,0 4,0 До 100,0
3	Гідрофільна	Проксанол-188 Вода очищена	17,0 До 100,0
4	Емульсійна О/В	Цетостеариловий спирт Стеаринова кислота Гліцерин Масло вазелінове Олія кукурудзяна Вода очищена	8,0 4,0 10,0 6,0 15,0 До 100,0
5	Емульсійна О/В	Стеаринова кислота Олія кукурудзяна Пропіленгліколь Вода очищена	5,0 20,0 10,0 До 100,0
6	Емульсійна В/О	Вазелін Емульгатор Т2 Пропіленгліколь ПЕО-400 Вода очищена	55,0 10,0 10,0 10,0 До 100,0

Дослідні зразки оцінювали органолептично відразу після виготовлення та на 7-му й 21-гу добу зберігання за температури (20 ± 2) °С. Після виготовлення та на 7-му добу зберігання усі зразки мали задовільні органолептичні

властивості, однак через 21 добу з'явилися ознаки фізичної нестабільності зразків № 5 та 6 (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Органолептичні показники зразків на 21 добу зберігання

№ зразка	Зовнішній вигляд
1	Прозора маса темно-жовтого кольору зі специфічним запахом, щільна
2	Щільна непрозора маса жовтого кольору зі специфічним запахом, липка, однорідної консистенції
3	Нещільна маса жовтого кольору зі специфічним запахом, однорідної консистенції
4	Кремopodobна однорідна непрозора маса жовтого кольору зі специфічним запахом, однорідної консистенції
5	Кремopodobна щільна непрозора маса темно-жовтого кольору зі специфічним запахом, неоднорідної консистенції
6	Кремopodobна маса зі специфічним запахом, неоднорідної консистенції, темно-жовтого кольору

Отже, на наступному етапі досліджувалися зразки № 1-4.

3.3.1 Дослідження реологічних та біофармацевтичних характеристик зразків на різних основах

Під час вивчення структурно-механічних властивостей МЛФ можна об'єктивно та ретельного проаналізувати реологічну поведінку ЛЗ, що розробляється, протягом технологічного процесу й передбачуваного терміну використання. Важливим показником МЛФ є консистенція, що можна коригувати, враховуючи реологічні властивості отриманої системи, завдяки чому можна обґрунтувати вибір технологічного обладнання, режими його роботи, впливати на споживчі властивості ЛЗ. За реограмами оцінюють тип плинності, а також наявність тиксотропних властивостей МЛФ. Тому вивчення реологічних властивостей є важливим та необхідним у процесі фармацевтичного

розроблення МЛФ. Тому наступним етапом було вивчення реологічних характеристик зразків № 1-4.

За даними реологічних досліджень (рис. 3.16 та 3.17), які проводилися за температури $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ та $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, було встановлено, що всі системи є тиксотропними, але час відновлення систем є різним, що пов'язано з фізико-хімічними властивостями допоміжних речовин, які складають основу зразків.

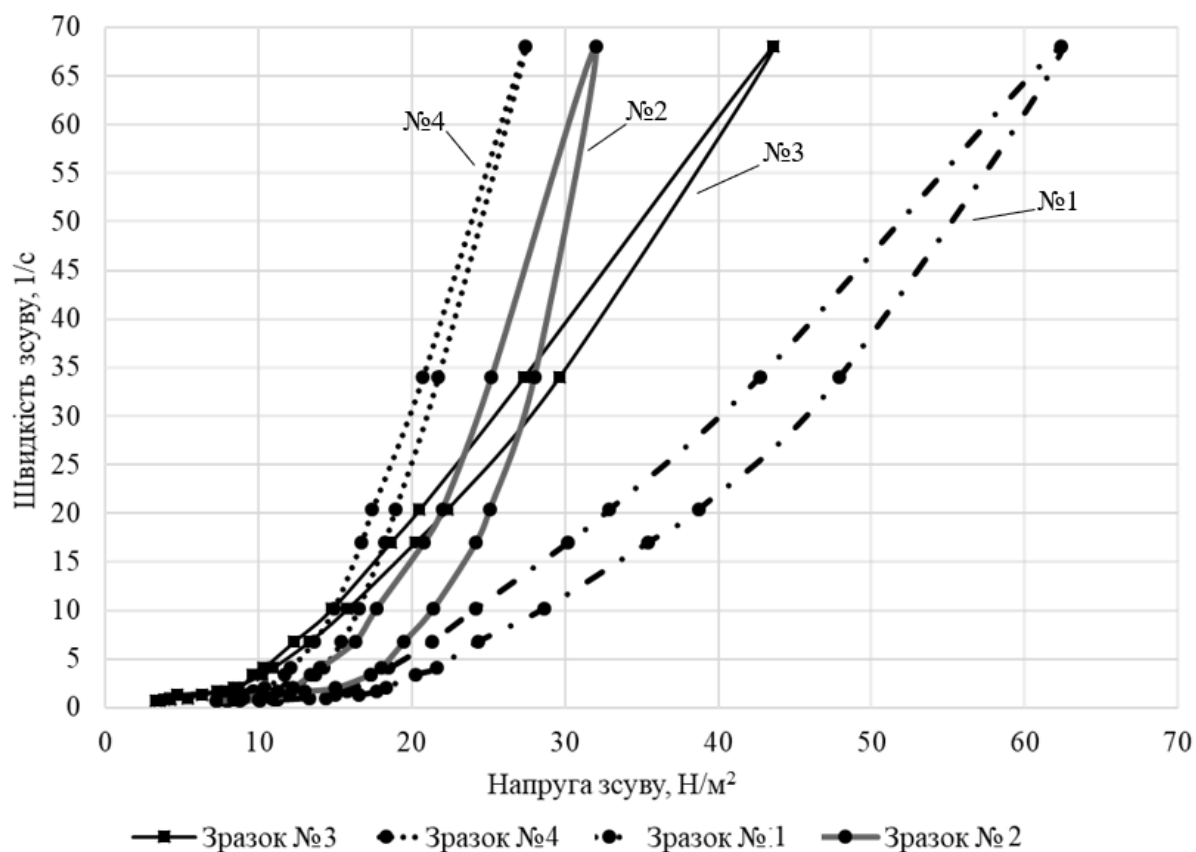


Рис. 3.16 Реограми зразків за температури $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$

Зразки № 1, 2 та 4 мали майже однакову реологічну поведінку за температури $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ (рис. 3.16). Структурно-механічні показники зразка № 3 дуже відрізнялися залежно від температури, що пояснюється наявністю проксанолу-188 у складі його основи.

Визначення структурно-механічних параметрів за температури $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ показало, що зразок № 3 стає щільнішим, що є характерною поведінкою проксанолу-188 за підвищення температури.

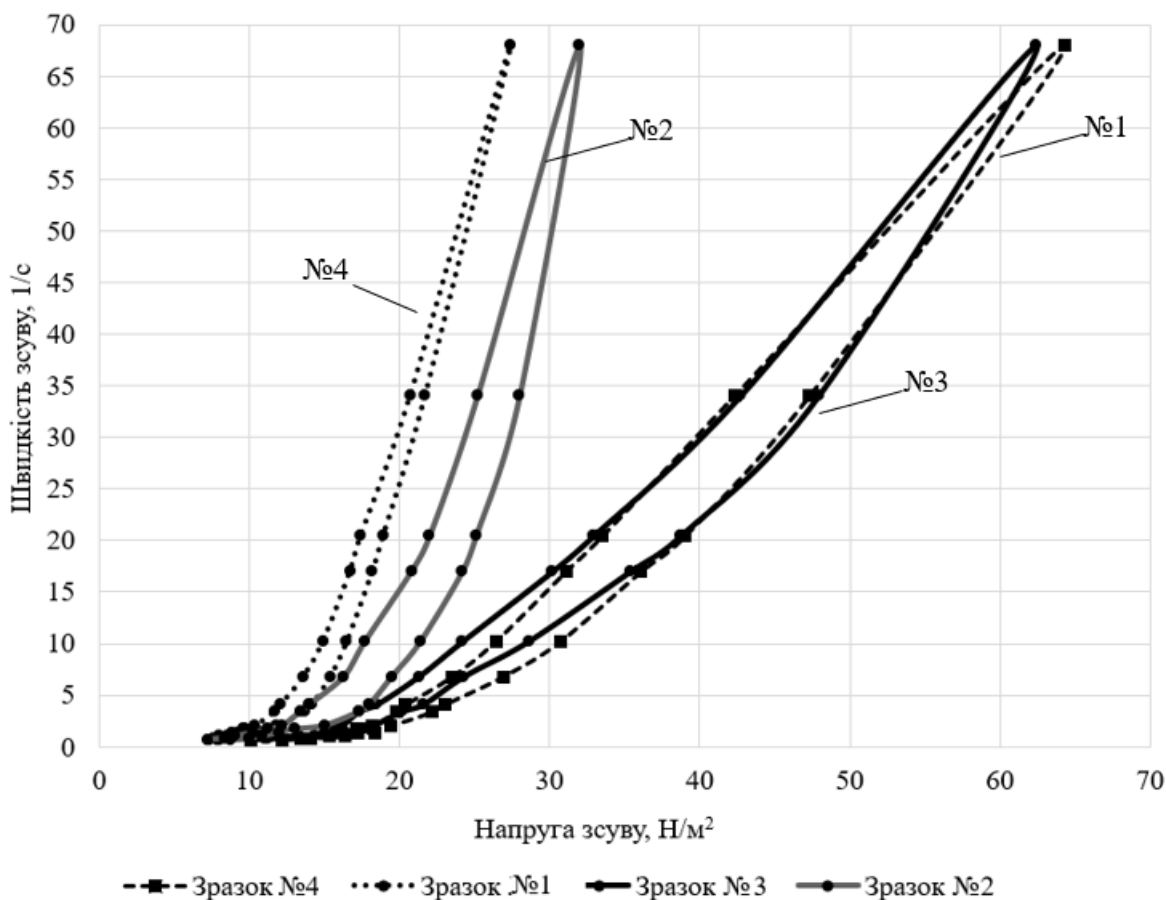


Рис. 3.17 Реограми зразків за температури $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$

Під час розроблення ЛЗ з різним типом дисперсійного середовища важливе значення має встановлення впливу змінних фармацевтичних чинників на прояв лікувального ефекту. До таких змінних фармацевтичних факторів відносять фізичний та хімічний стан АФІ, вид ЛФ, кількість та природу допоміжних речовин, а також шляхи введення ліків і технологічні операції, які обов'язково враховуються на етапі фармацевтичного розроблення та виробництва лікарських препаратів. До складу ЛЗ, що розробляється, входять різні за фізико-хімічними властивостями АФІ. Тому на наступному етапі визначали кінетику вивільнення АФІ зі зразків МЛЗ.

Для визначення біодоступності БАР ЕМПГ та рутину були виготовлені зразки на основах №1-4 з рутином й окремо з ЕМПГ.

Ступінь вивільнення суми поліфенольних сполук зі зразків з ЕМПГ вивчали методом дифузії в агаровий гель, який містив як індикатор хлорид заліза (III) (рис. 3.18). Повноту вивільнення флавоноїдів оцінювали за діаметром забарвленої у коричневий колір зони.

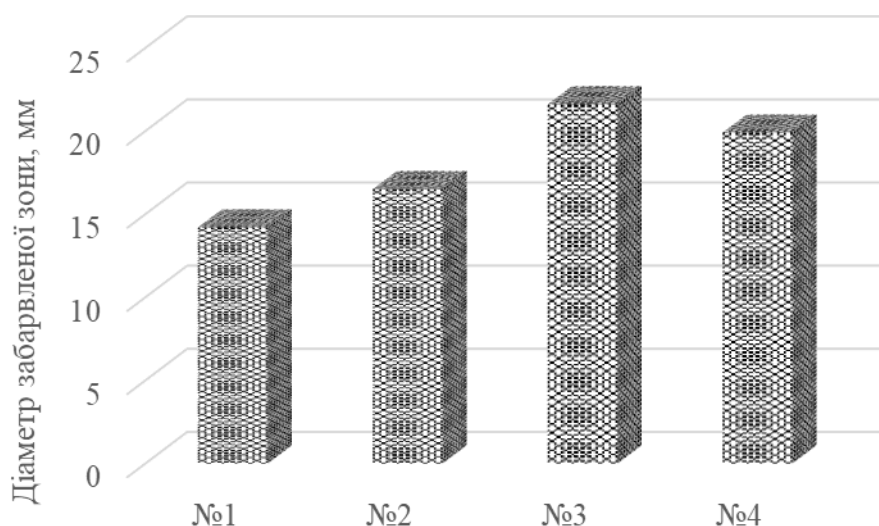


Рис. 3.18 Діаметр забарвлених зон дослідних зразків

Як видно з рис. 3.18, зразок № 1 мав найменший ступінь вивільнення – діаметр забарвленої зони склав 13 мм. Зразки № 2-4 мали більший діаметр забарвленої зони — 16 – 21 – 19 мм відповідно.

Біодоступність рутину з дослідних зразків вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для цього на першому етапі була апробована методика кількісного визначення рутину в умовах рН, що наближені до фізіологічних.

На початку було вивчено спектральні характеристики розчину рутину й обрано аналітичну смугу вбирання [152]. Оскільки МЛФ планується застосовувати ректально, як середовище розчинення було обрано буферний розчин з рН 6,8, яке відповідає рН на слизовій оболонці прямої кишки. Як видно з даних (рис. 3.19), абсорбційний спектр розчину рутину у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 має складний характер. У ділянці 250-270 нм розташована інтегрована смуга вбирання, яка має широкий максимум за 255-

257 нм і плато за 261-265 нм. Можна припустити, що вона відповідає сумі поглинань декількох смуг ароматичних радикалів рутину.

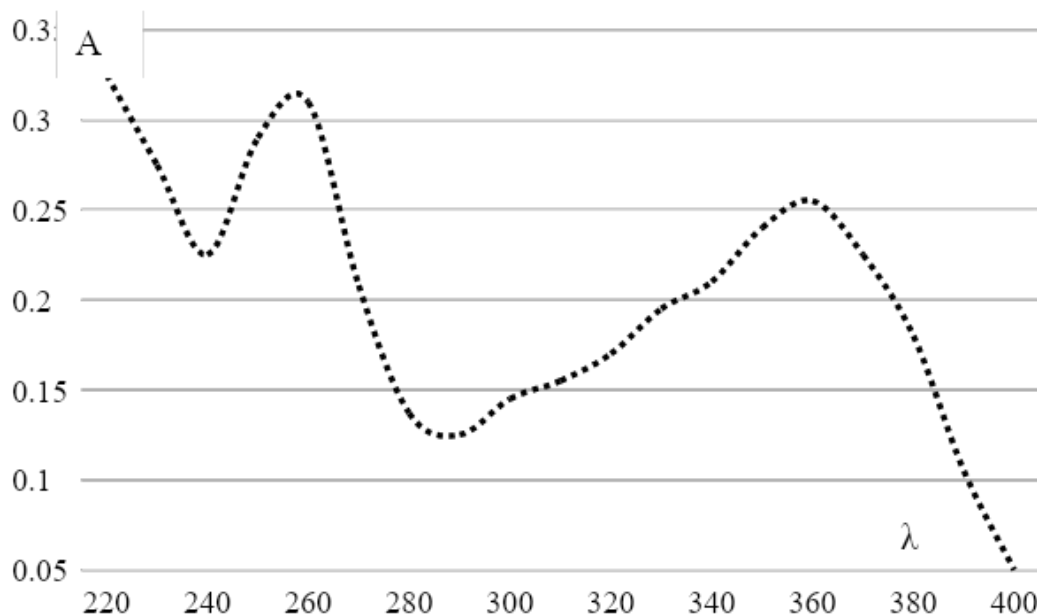


Рис. 3.19 Абсорбційний спектр розчину рутину у фосфатному буферному розчині з рН 6,8

Максимум за 256 нм широкий і зручний, але не може бути рекомендований для проведення кількісного визначення, оскільки розташовується в недостатньо специфічній ділянці і на нього може накладатися залишкове поглинання компонентів основи МЛФ.

На межі поглинання ультрафіолетового і видимого світла у спектрі рутину є ще одна, дещо менш інтенсивна, але широка і похила смуга з максимумом за 352 нм. У цій ділянці переважна більшість речовин, які входять до основ МЛЗ вже не поглинають і не заважатимуть визначенню рутину. Тому як аналітичну смугу вбирання під час проведення кількісного визначення концентрації рутину в діалізатах, отриманих під час вивчення біодоступності АФІ у складі нової лікарської форми, ми обрали максимум за 352 нм.

Наступним етапом було визначення підпорядкування світлопоглинання розчинів досліджуваної речовини закону Бугера-Ламберта-Бера, який є

головною умовою використання методу адсорбційної спектроскопії. На підставі отриманих даних була встановлена лінійна залежність на всій ділянці досліджених концентрацій від $0,4 \cdot 10^{-3}$ до $4,0 \cdot 10^{-3}$, г.

З метою перевірки, чи не заважають компоненти основ зразків ЛЗ визначенню рутину в діалізатах з рН 6,8, методом адсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 352 нм нами були досліджені адсорбційні спектри діалізатів, отриманих через 4 години експерименту (рис. 3.20).

Діалізати зразків № 1, 2, 4 були піддані розведенню 1:10; спектр діалізату зразка № 3 представлено без розведення. Для порівняння на рис. 3.18 наведено також спектр розчину рутину у фосфатному буферному розчині з рН 6,8.

Аналіз спектрів, наведених на рис. 3.20, показує, що в ароматичній ділянці спектри зразків № 1 та 4 практично не відрізняються від спектрів рутину. Спектр зразка № 2 дає батохромний зсув смуги вбирання. Тепер його максимум розташовується за 268 нм. Смуга вбирання у видимому світлі найкраще виражена у спектрі діалізату зразка № 4; вона практично повторює смугу в спектрі рутину.

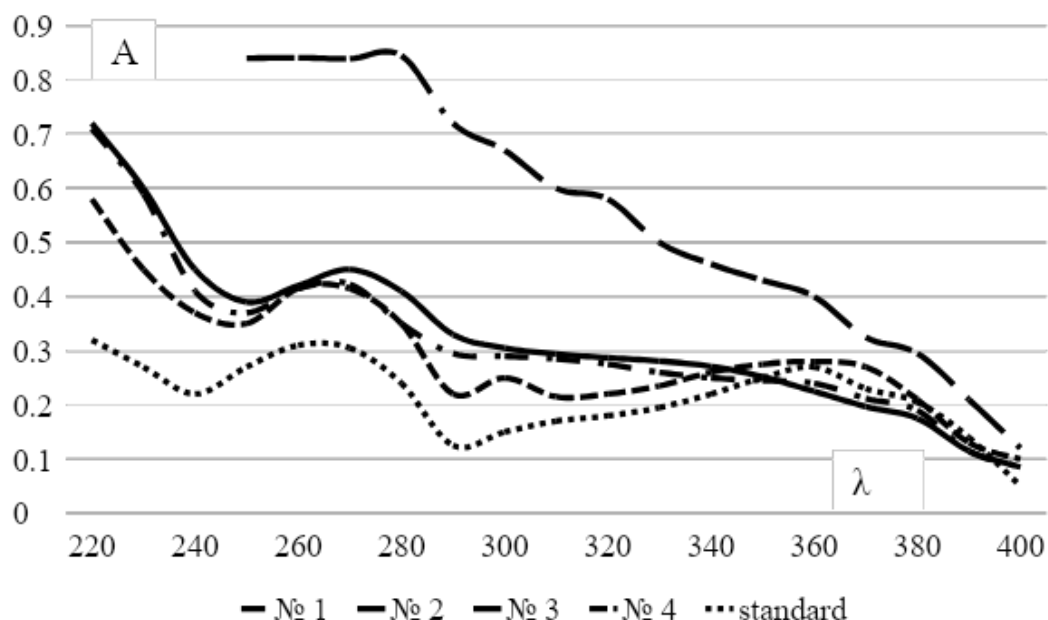


Рис. 3.20 Абсорбційні спектри розчинів діалізатів, що отримані під час дослідження вивільнення рутину з дослідних зразків методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин з рН 6,8

Тобто проведений спектральний аналіз розчинів діалізатів експериментальних зразків МЛЗ свідчить про можливість кількісного визначення вмісту рутину в діалізатах.

Далі визначали кінетику вивільнення рутину з експериментальних зразків методом рівноважного діалізу. Оптичну густину отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 352 нм у кюветі з товщиною шару 1 см. Як контрольний розчин використовували фосфатний буферний розчин з рН 6,8.

Концентрацію отриманих у результаті діалізу розчинів (г/мл) визначали за градуйованим графіком або розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих для побудови градуйованого графіка. Отримані результати в ході вивчення кінетики вивільнення рутину зі зразків не є абсолютними і мають відносне значення тільки для порівняння даних, отриманих під час дослідження двох або декількох зразків. Водночас у стандартизації умов експерименту отримані дані дозволяють дати порівняльну характеристику досліджуваних препаратів і порівняти відносну біодоступність діючих речовин, що входять до їх складу. Отримані результати наведені у табл. 3.10 і на рис. 3.21.

Таблиця 3.10

Значення оптичної густини залежно від концентрації рутину та рН буферного розчину

Час	Зразок 1		Зразок 2		Зразок 3		Зразок 4	
	$C \cdot 10^{-3}$, г/мл	$X \cdot 10^{-3}$, г	$C \cdot 10^{-3}$, г/мл	$X \cdot 10^{-3}$, г	$C \cdot 10^{-3}$, г/мл	$X \cdot 10^{-3}$, г	$C \cdot 10^{-3}$, г/мл	$X \cdot 10^{-3}$, г
1	0,0738	3,690	0,00504	0,2518	0,00557	0,2786	0,3869	1,934
2	0,0752	4,129	0,00597	0,3236	0,00785	0,4205	0,7119	3,753
3	0,0779	4,308	0,02046	1,0553	0,1307	0,6956	0,9725	5,238
4	0,0873	4,798	0,000734	4,472	0,01487	0,8131	0,1008	5,564

За результатами проведених досліджень було побудовано графіки залежності кількості рутину, що перейшли у розчин, від часу проведення експерименту (рис. 3.21), які характеризують динаміку процесу.

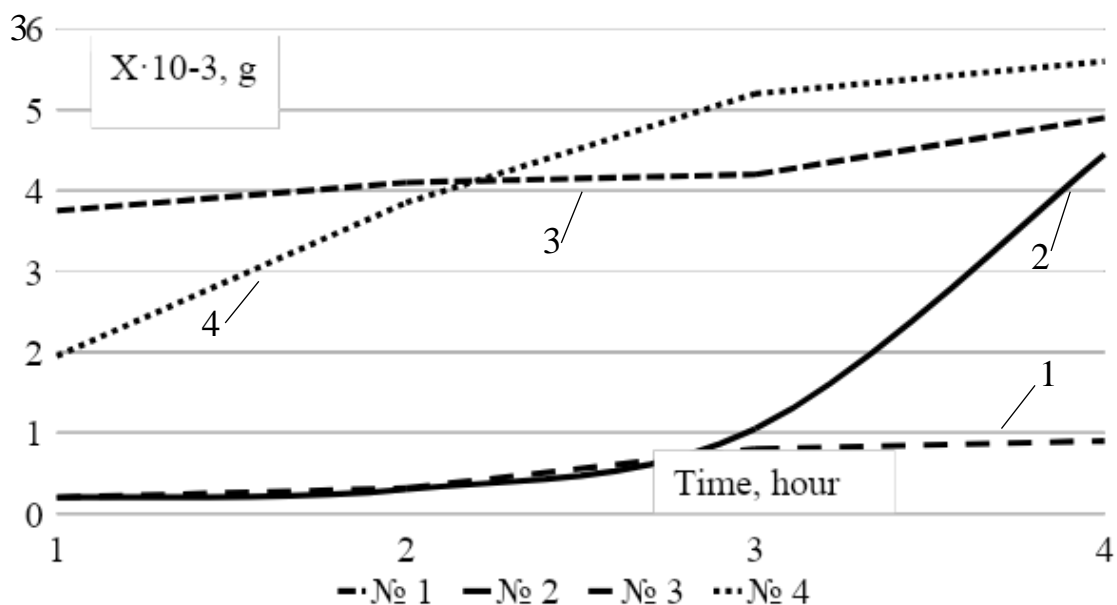


Рис. 3.21 Графік залежності кількості рутину, що перейшла у діалізат від часу діалізу

Аналіз даних, отриманих у результаті дослідження вивільнення рутину з експериментальних зразків у фосфатний буферний розчин шляхом діалізу крізь напівпроникну мембрану, показує, що найбільш ефективно вивільнення забезпечують допоміжні речовини, використані під час виготовлення зразка № 4. Цей зразок демонструє ефективно рівномірне динамічне вивільнення упродовж 3 годин, з практичним виходом на плато впродовж 4-ої години. Найменший відсоток вивільнення мав зразок № 1, тому його не використовували у подальших дослідженнях.

Отже, на підставі проведених біофармацевтичних, фізико-хімічних досліджень для подальшої роботи були обрані зразки № 2-4.

3.3.2 Дослідження фізико-хімічних і текстурних характеристик зразків

Ефективність терапевтичної дії МЛЗ прямо залежить від його здатності підтримувати оптимальну концентрацію АФІ в зоні нанесення, наявності адгезивних властивостей, що дозволяють добре розподілятися на ушкодженій ділянці слизової, забезпечують контакт з тканинами, біодоступність АФІ тощо. Тому на наступному етапі досліджувалися фізико-хімічні та текстурні характеристики обраних зразків [153].

Як препарат порівняння використовували Проктоглівенол крем, до складу якого як діючі речовини входять трибенозид 5 г, лідокаїну гідрохлорид 2 г і такі допоміжні речовини, як: поліетиленгліколь, цетостеариловий ефір, спирт цетиловий, ізопропілпальмітат, масло мінеральне, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сорбіту розчин (Е 420), кислота стеаринова, сорбітанстеарат, вода очищена [138].

У табл. 3.11 наведено результати визначення колоїдної, термічної стабільності та величини рН дослідних зразків.

Таблиця 3.11

Результати визначення фізико-хімічних показників зразків

№ зразка	рН	Стабільність	
		термічна, +40 °С / -20 °С	колоїдна 5000/10000 об/хв
2	6,42 ± 0,23	+/+	+/+
4	7,33 ± 0,56	+/+	+/+
3	7,65 ± 0,48	-/+	+/-
Прокто- глівенол крем	7,62 ± 0,64	+/+	+/+

Установлено, що значення водневого показника зразка № 2 наближалось до нейтрального, рН інших зразків лежало в межах фізіологічного значення рН ректоанальної зони (7,3 -7,8).

Дослідження колоїдної стабільності показало, що за 5000 об/хв усі зразки були стабільні, у разі збільшення швидкості до 10000 об/хв у зразку № 3 спостерігалось розшарування. Під час визначення термічної стабільності зразки у разі заморожування не мали ознак розшарування. Під час нагрівання зразок № 3 втрачав ознаки однорідної структури.

Далі було проведено визначення текстурних характеристик (рис. 3.22–3.25).

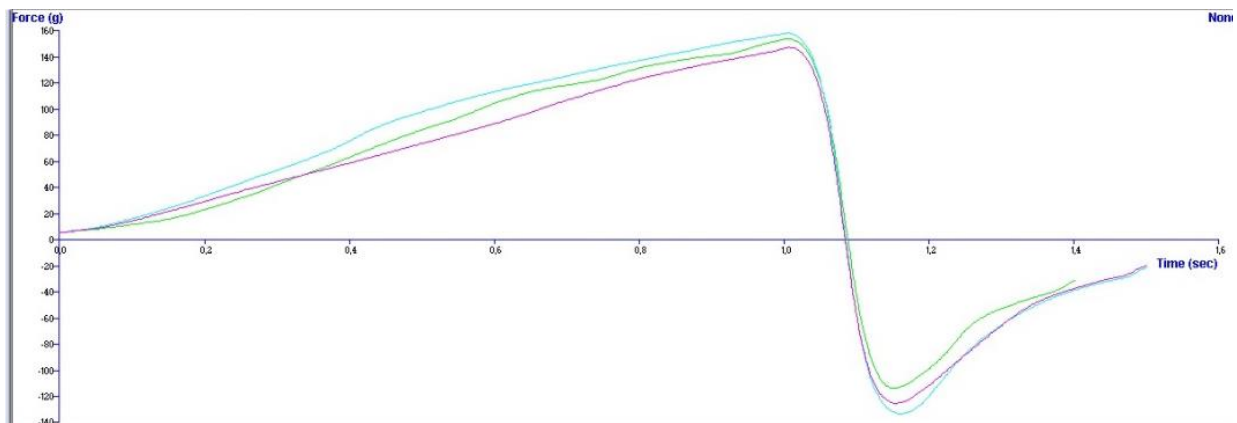


Рис. 3.22 Результати тесту екструзії зразка № 2

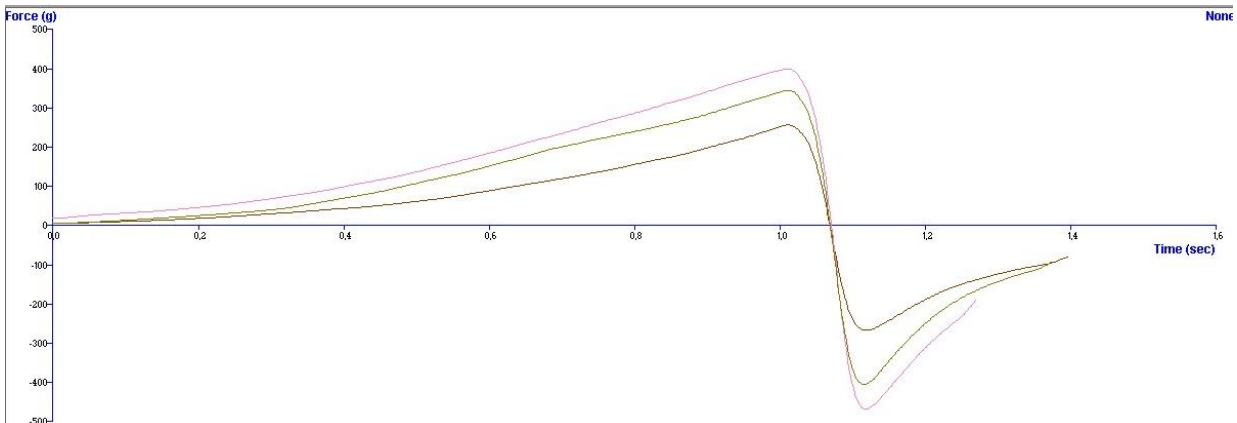


Рис. 3.23 Результати тесту екструзії зразка № 3

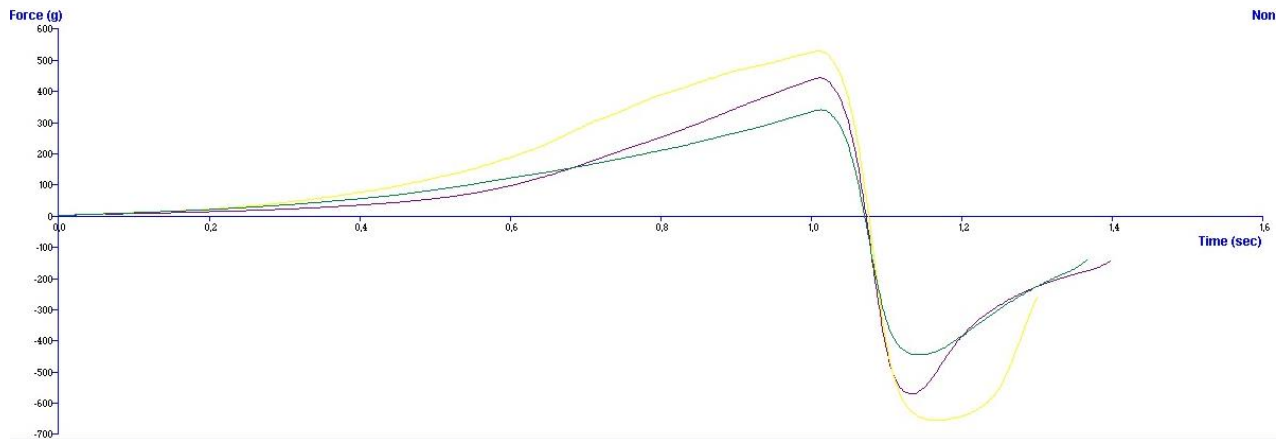


Рис. 3.24 Результати тесту екструзії зразка № 4

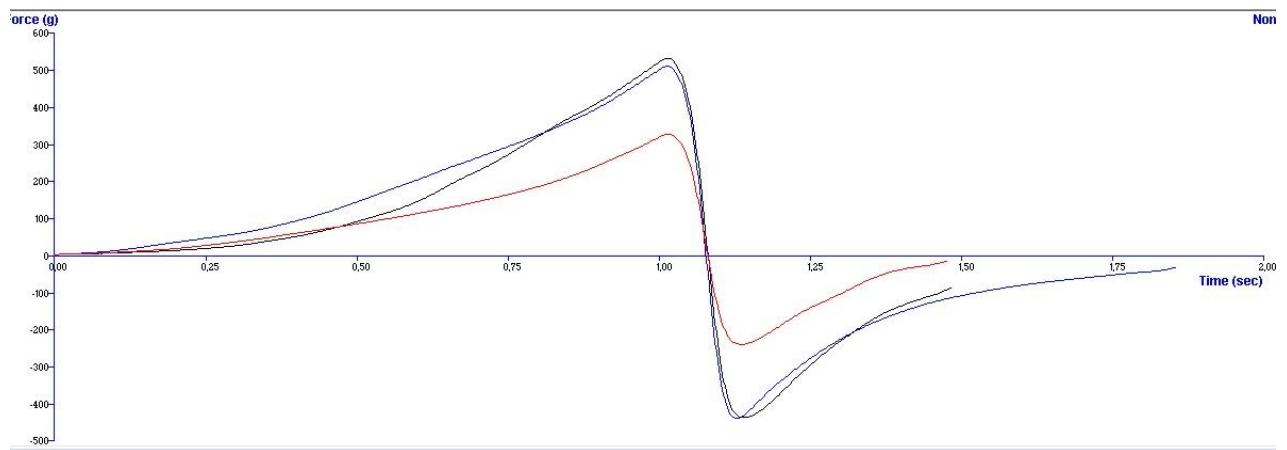


Рис. 3.25 Результати тесту екструзії препарату порівняння

Як видно з рис. 3.22–3.25, зразки № 3 та препарат порівняння мали високі показники міцності, на відміну від зразка № 2 (153,62 g). Зразки № 3 та 4 виявляли практично однакові значення міцності та когезивності. Зразок № 2 мав незначну площу під кривою для першого негативного піка – 26,08 g.sec, що свідчить про невеликий ступінь його адгезивності і можливу втрату тиксотропних властивостей під час технологічної обробки та використання. Високі значення індексу в'язкості для зразків № 4 та препарату порівняння (29,98 та 26,58 g.sec відповідно) дозволяють зробити висновок про їх кращу плинність за кімнатної та фізіологічної температури в аноректальній зоні. Зразки № 3 та 4 мають значення еластичності (перший значний пік за першого стиснення), що

наближаються до значень зразка порівняння. Міцність зчеплення цих зразків зростала зі збільшенням адгезії.

Тобто досліджувані зразки та препарат порівняння здатні прилипати до слизової, що може пролонгувати час перебування засобу в місці нанесення.

Під час розроблення ректального ЛЗ також слід враховувати когезивність його компонентів. Ступінь розтікання МЛЗ обернено пропорційний його когезії. Сили когезії зменшують плинність системи і, відповідно, здатність розтікатися по ураженій поверхні. Так, за результатами тесту екструзії, зразок № 2 має знижені когезивні властивості. Водночас зразок № 4 на емульсійній основі демонструє задовільні показники розтікання, адгезії, когезії та еластичності, які є максимально наближеними до таких самих показників препарату порівняння.

Наступним етапом було визначення в'язкості дослідних зразків. Як відомо, в'язкість не є постійною величиною і залежить від таких факторів, як температура та швидкість зсуву. Тому дослідження проводили за температур, що відповідають поверхні ректальної зони та кімнатній за діапазону швидкості зсуву від 300 до 1100 с⁻¹. Визначені значення в'язкості та напруги зсуву наведені в табл. 3.11.

Як видно з таблиці, температура та швидкість зсуву значно впливають на в'язкість зразків. За швидкості зсуву 300 і 700 с⁻¹ і температури 37 °С для зразків № 3 та 4 в'язкість знижується майже в 2 рази. Показник зразків № 2 та 3 зменшується на 30–35%, приблизно в 1,45 разу за тих же умов. За швидкості зсуву 1100 с⁻¹ з підвищенням температури в'язкість у зразку № 2 зменшується приблизно в 1,5 рази, а для № 3, 4 та препарату порівняння вона змінюється до показників, що забезпечать задовільну здатність до розподілу й утримання на поверхні слизової.

Отже, за результатами проведених досліджень для подальших досліджень був обраний зразок № 4.

Таблиця 3.11

Результати визначення в'язкості зразків

№ зразка	Швидкість зсуву					
	300 с ⁻¹		700 с ⁻¹		1100 с ⁻¹	
	в'язкість (мПа·с), 25 ± 1 °С	в'язкість (мПа·с), 37 ± 1 °С	в'язкість (мПа·с), 25 ± 1 °С	в'язкість (мПа·с), 37 ± 1 °С	в'язкість (мПа·с), 25 ± 1 °С	в'язкість (мПа·с), 37 ± 1 °С
2	1622 ± 13	1423 ± 14	1096 ± 56	984 ± 25	877 ± 19	644 ± 29
4	2071 ± 89	1853 ± 32	1364 ± 88	1236 ± 25	798 ± 26	782 ± 5
3	1907 ± 43	754 ± 13	1257 ± 26	528 ± 42	741 ± 21	471 ± 8
Прокто- глівенол крем	2749 ± 63	2272 ± 51	1295 ± 137	1148 ± 10	914 ± 44	858 ± 13

Примітка. $P \geq 95$, $n = 5$.

3.4 Визначення природи та вмісту олійної фази емульсійної системи

У складі МЛЗ використовують як природні, так і мінеральні масла. Вазелінове масло для фармацевтичного застосування містить насичені вуглеводи, які мають низький рівень вмісту ароматичних вуглеводневих домішок, за вимогами монографій ВР, JP, Ph Eur, USP [154, 155]. Відомо, що мінеральне масло лікує закреп шляхом покриття калу водонепроникною плівкою, яка уповільнює всмоктування води, що приводить до утримання у ньому вологи. Це, своєю чергою, полегшує проходження калових мас через товсту кишку, що є вагомим чинником для лікування геморою [156].

До позитивних властивостей рослинних олій можна віднести їх спорідненість ліпідам слизових оболонок і, як результат, позитивний вплив на ліпідний обмін у тканинах, відновлення бар'єрних функцій та пом'якшуючі властивості. Рослинні олії на 94–96% складаються із суміші тригліцеридів вищих жирних кислот, які можуть бути насиченими, мононасиченими та полінасиченими [157].

Для уведення до складу крему ректального була обрана кукурудзяна олія, яка має середні показники по співвідношенню полі- та мононасичених кислот з-поміж інших рослинних олій. Кукурудзяна олія належить до напіввисихаючих олій, що сприятиме утворенню еластичної плівки на поверхні слизової і, як наслідок, пролонгуванню фармакологічної активності препарату.

Як правило, крем отримують за підвищеної температури, що може впливати на ступінь окиснення рослинної олії. Температура окиснення має визначальний вплив на швидкість та напрямок окисних реакцій. Тому дуже важливо встановити зв'язок між температурою та швидкістю окиснення олії. Зазвичай ця залежність виражається температурним коефіцієнтом швидкості окиснення, який показує на скільки збільшиться швидкість окиснення за підвищення температури на 10 °С. Цей коефіцієнт залежить від обраного температурного інтервалу, складу олії, умов окиснення та параметра, що характеризує ступінь (швидкість) окиснення (кількість поглиненого кисню, індукційний період окиснення, вихід летких кислот, кислотне число, осад та ін.). Також за даними літератури відомо, що додавання вазелінового масла до рослинних олій зменшує вміст утворених полімерів під час нагрівання, що сприяє підвищенню стабільності рослинної олії під час технологічного процесу. Тому нами було проведено дослідження зміни фізико-хімічних показників зазначених олій та їх сумішей залежно від температури протягом 12 годин (табл. 3.12).

На початку проводили органолептичну оцінку якості зразків суміші олії кукурудзяної та масла вазелінового за температури (20 ± 2) °С. Оцінюючи зовнішній вигляд, визначали колір, відсутність сторонніх домішок та осаду. Усі зразки були прозорі, без осаду, колір змінювався від блідо-жовтого до насиченого жовтого. У разі підвищення температури органолептичні показники суттєво не змінювалися.

Таблиця 3.12

Фізико-хімічні показники кукурудзяної олії, вазелінового масла та їх сумішей

Температура, °С	Кукурудзяна олія	Вазелінове масло	Суміш олія кукурудзяна / вазелінове масло		
			№ 1(1,5 : 1)	№ 2 (2,5: 1)	№ 3(3,5:1)
Показник заломлення, n_{40D}					
20	1,4750	1,4800	1,4800	1,4775	1,4761
40	1,4742	1,4789	1,4782	1,4763	1,4758
60	1,4735	1,4778	1,4772	1,4759	1,4751
80	1,1729	1,4756	1,4751	1,4750	1,4742
В'язкість, сР					
20	25,14±0,10	25,73±0,12	25,25±0,11	25,11±0,30	24,11±0,30
40	18,68±0,18	20,08±0,12	19,30±0,11	19,00±0,30	17,00±0,30
60	12,33±0,18	14,03±0,12	13,05±0,11	12,26±0,30	11,96±0,30
80	4,87±0,10	9,07±0,12	7,30±0,11	6,03±0,03	4,03±0,30
Кислотне число, КОН/г					
20	0,26±0,04	0,24±0,01	0,22±0,06	0,24±0,07	0,24±0,07
40	0,57±0,04	0,39±0,01	0,45±0, 06	0,45±0, 07	0,47±0,07
60	0,80±0,04	0,57±0,01	0,67±0, 06	0,61±0, 07	0,72±0,07
80	1,17±0,04	0,80±0,01	0,89±0, 06	0,82±0, 07	1,06±0,07
Коефіцієнт окиснення					
20	—	—	—	—	—
40	2,19	1,62	2,05	2,05	1,95
60	1,40	1,46	1,49	1,35	1,53
80	1,46	1,40	1,33	1,34	1,47

Примітка. Р ≥ 95, n = 5.

Показник заломлення характеризує чистоту, ненасиченість, ступінь окиснення жирів, густину. Отримані результати (табл. 3.12) свідчать про зменшення цього показника для всіх зразків, що дозволяє зробити висновок про зниження показника густини зі збільшенням температури. Отриманий висновок підтверджують результати визначення в'язкості досліджуваних зразків сумішей олії і масла.

Результати табл. 3.12 свідчать, що значення в'язкості сумішей змінювалися під час нагрівання. Зі зменшенням вмісту масла вазелінового показник в'язкості зменшувався.

Значення кислотного числа кукурудзяної олії складає 0,26, масла вазелінового – 0,17, що відповідає НТД (до 0,4) [158]. Кислотне число масла вазелінового є нижчим тому, що воно не містить складноєфірних або карбоксильних груп. Для більш детального визначення впливу температури на фізико-хімічні зміни у зразках суміші олії і масла був розрахований коефіцієнт окиснення як співвідношення значень кислотного числа за різних температур. Зміна коефіцієнта окиснення відбувалася у зразках таким чином: № 1 – 2,05-1,49-1,33; № 2 – 2,05-1,35-1,34; № 3 – 1,95-1,53-1,47. Найменші показники окиснення мають зразки № 1 та 2 на відміну від зразка № 3. Порівнюючи зразки, можна зробити висновок, що за співвідношення 2,5:1 процес окиснення відбувається повільніше у разі підвищення температури 40–80 °С. Тобто отримані результати свідчать, що додавання вазелінового масла привело до зниження цього показника як у холодному стані, так і в разі нагрівання, що свідчить про підвищення стабільності кукурудзяної олії під час нагрівання. Це можна пояснити антигідролітичним, тобто антиоксидантним, ефектом вазелінового масла.

Отже, за результатами досліджень, до складу крему ректального була обрана суміш кукурудзяної олії та вазелінового масла 2,5:1 (зразок №2).

3.5 Обґрунтування вмісту поверхнево-активних речовин у складі МЛЗ

Щоб досягнути рівномірного розподілу МЛЗ по слизовій оболонці, має бути певне співвідношення між його поверхневим та міжфазним натягом. Тому для отримання емульсійної системи необхідно обґрунтовано обирати поверхнево-активні речовини (ПАР) або їх суміші, які адсорбуються на межі олія/вода з утворенням мономолекулярної плівки, зменшуючи вільну енергію між гідрофільною та ліпофільною фазами з утворенням структурно-механічного бар'єра.

Для вибору емульгатора широко застосовують значення гідрофільно-ліофільного балансу (ГЛБ), що дозволяє спрогнозувати вибір ПАР та кінцеві характеристики емульсії. За даними джерел літератури відомо, що ГЛБ кукурудзяної олії дорівнює 11,7, масла вазелінового – 10,4 [159]. Тому для отримання стабільної емульсії нам необхідно обрати гідрофільний емульгатор або їх суміш зі значенням ГЛБ понад 11. Нами було обрано суміш цетостеарилового спирту та стеаринової кислоти, які мають значення ГЛБ 16,3 та 15,5 відповідно. Далі проводили дослідження реологічних показників дослідних зразків, які містили такі співвідношення емульгаторів: зразок № 4а – 1:1, № 4б – 2:1, № 4д – 3:1. Результати наведено на рис. 3.26.

Як видно з рис. 3.26, усі зразки мають неньютонівський тип плинину. У разі збільшення швидкості зсуву криві напруги зсуву зразків плавно зростають, їх плин починається після незначної прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У межах спадної напруги в'язкість усіх зразків поступово відновлюється. Це підтверджує тиксотропні та пластично-в'язкі властивості зразків, що досліджуються. Водночас характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється. Низхідні та висхідні криві утворюють петлі гістерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваних систем.

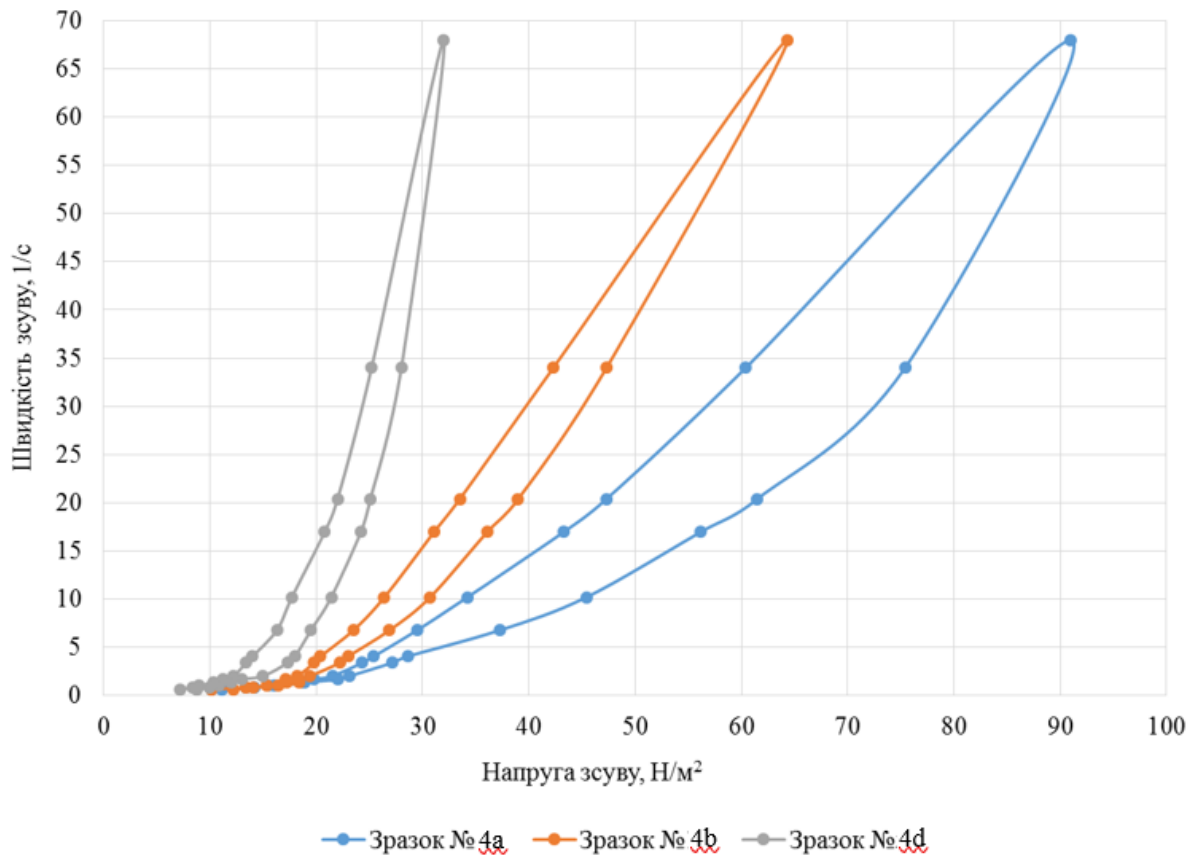


Рис. 3.26 Реограми плинності зразків № 4a, № 4b, № 4d

Аналізуючи петлі гістерезису, можна зробити висновок, що дослідні зразки № 4a, № 4b, № 4d мають достатню тиксотропність, про це свідчить значна площа поверхні між висхідною та низхідною кривими. Співвідношення емульгаторів впливає на структуру зразків: так, за співвідношення 1:1 (зразок № 4a) спостерігається зменшення сил зчеплення між молекулами, з підвищенням швидкості зсуву виникають впорядковані шари зразка МЛЗ і в'язкість значно зменшується. У зразку № 4b виникає часткове руйнування структури з послідовним відновленням у разі зниження напруги зсуву. Зразок № 4d демонструє незмінну структуру МЛЗ з високою в'язкістю, яку можна обґрунтувати створенням ПАР іонного шару між краплями, які електростатично відштовхуються. У результаті цього утворюється система з перерозподілом енергії між пружними та в'язкими складовими у в'язко пружному середовищі. Отримані дані дозволяють прогнозувати складнощі під час фасування, а також

екструзії з туб.

У всіх зразках спостерігається залежність показників в'язкості від співвідношення емульгаторів. Гранична напруга зсуву, за якої починає текти система, знаходиться в межах 9,5–10,4 Н/м² для № 4а, 13,6–18,5 Н/м² для № 4d, 19,3–24,1 Н/м² для № 4b. Підвищену в'язкість зразка № 4d можна пояснити збільшеною адсорбцією емульгатора навколо крапель олійної фази.

Отже, за результатами проведених досліджень було обрано зразок, що містив цетостеариловий спирт та стеаринову кислоту у співвідношенні 2:1.

3.6 Обґрунтування вмісту гліцерину в складі препарату

МЛЗ передбачають їх багаторазове нанесення, за якого препарат в упаковці часто контактує із зовнішнім середовищем. Це може призводити до втрати вологи емульсійними системами, насамперед емульсіями першого роду, у яких водна фаза є зовнішньою.

За даними літератури відомо, що гідрофільні неводні розчинники здатні уповільнювати цей процес [160]. Тому нами проведено дослідження з визначення вмісту гліцерину в складі крему ректального на кінетику його висихання. Нами були виготовлені зразки, що містили 5, 7,5, 10, 12,5 та 15% гліцерину. Як контроль використовували зразок крему без гліцерину.

Висихання зразків визначали за різницею вихідної ваги зразка та наступними значеннями ваги, які визначали на протягом 12 годин через кожен годину. Дослідження проводили за температури $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Результати наведено на рис. 3.27.

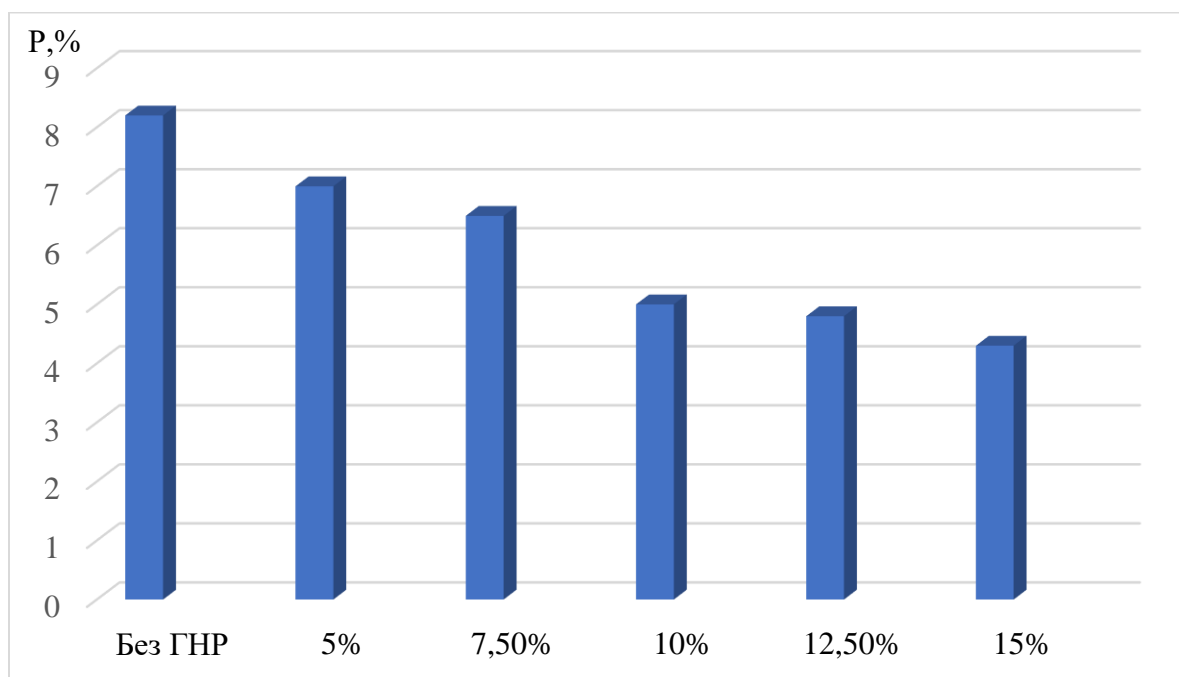


Рис. 3.27 Втрата вологи зразками з різним вмістом гліцерину

Як видно з рис. 3.27, у разі збільшення вмісту гліцерину в складі дослідних зразків втрата маси у процесі зберігання зразків на повітрі уповільнюється. Так, зразок, що містив 5% гліцерину втрачав 7,5% вологи, тоді як зразок з 10 % гліцерину — 5,2%. У разі збільшення концентрації гліцерину до 15% істотного впливу на зменшення висихання зразків не спостерігалось.

Також нами було проведено дослідження впливу 10% гліцерину на осмотичні властивості запропонованого складу. Контролем був зразок, що не містив у складі гліцерин. Результати, наведені на рис. 3.28, свідчать, що зразок без гліцерину виявляв незначний осмотичний ефект протягом 9 годин дослідження – кількість абсорбованої рідини склала 32%. Це може бути зумовлено осмотичними властивостями ПАР — емульгаторів у складі препарату. Водночас зразок з гліцерином поглинав 56% рідини. Така осмотична активність крему ректального буде сприяти розм'якшенню калових мас та помірного проносному ефекту препарату.

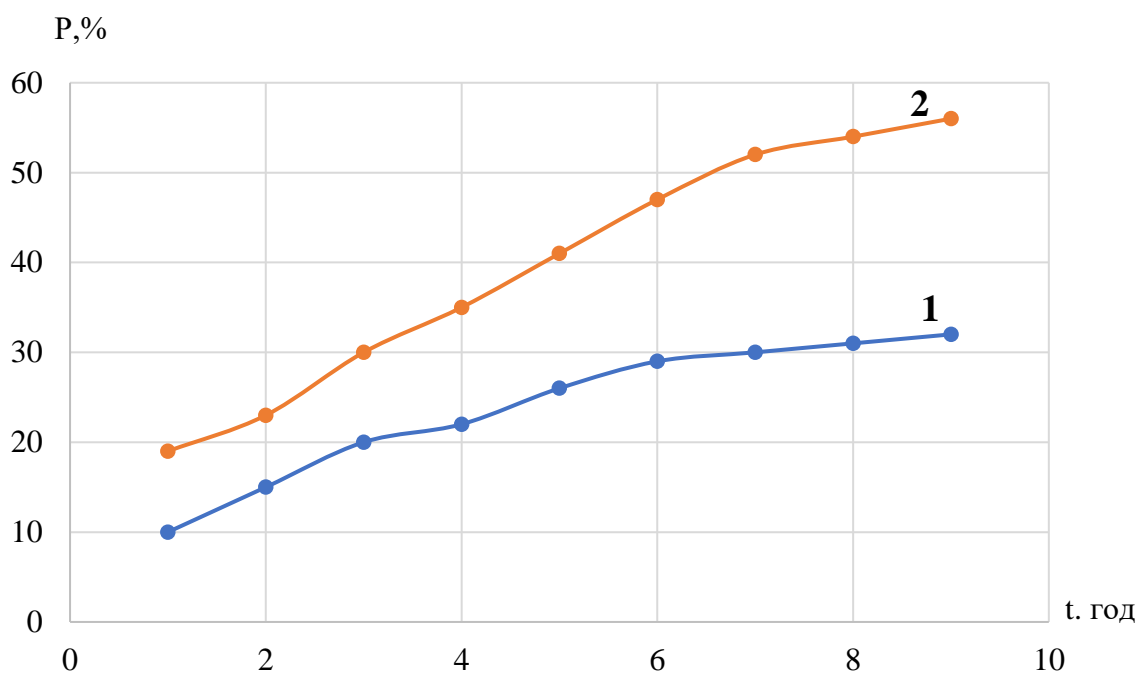


Рис. 3.28 Осмотичні властивості зразків крему ректального без гліцерину – зразок № 1 та з 10% гліцерину – зразок № 2

Отже, за результатами дослідження було встановлено вміст гліцерину в складі крему ректального – 10%.

3.7 Вибір антимікробних речовин у складі крему ректального з екстрактом моркви посівної густим та рутином

Сьогодні зменшення глобального забруднення та запровадження сталого розвитку в усіх сферах життя має бути пріоритетом виробника. Стратегія розвитку для збереження планети та навколишнього середовища складається з багатьох напрямів і одним з найважливіших є відповідальне виробництво і споживання. Консерванти є невід'ємною частиною складу ЛЗ для місцевого застосування [161]. Їх слід використовувати в правильній пропорції, щоб вони не домінували над фармакологічною дією інших АФІ. Застосування консервантів регламентується відповідними статтями Національних фармакопей країн світу, законодавчими органами, Міжнародною настановою з гармонізації (ICH), яка надає рекомендації щодо вимог до ЛЗ, що містять нові інгредієнти, і час від часу

переглядається для узгодження з лініями протоколів ВООЗ і FDA США щодо дотримання нормативних зобов'язань для захисту громадського здоров'я. Існує багато даних джерел літератури щодо можливості використання натуральних антимікробних речовин, похідних фенольних сполук, які є корисними для здоров'я людини, оскільки вони мінімізують ризик побічних явищ за рахунок антиоксидантних властивостей. Тому у фармацевтичній технології зростає інтерес і попит на природні компоненти з протимікробними властивостями, так звані «зелені» консерванти, основу яких складають ідентичні натуральним компоненти. Також велику увагу привертають біоконсерванти, оскільки вони мають природне походження й набагато безпечніші та корисніші порівняно із синтетичними консервантами. Натуральні продукти, отримані з рослинної сировини, широко використовуються не тільки для забезпечення антимікробної дії, а і для маскуванню неприємного запаху та зовнішнього вигляду активних АФІ [162].

Відомо, що властивості флавонолів та їх глікозидів активно вивчаються щодо антимікробної активності [163]. Установлено, що рутин пригнічує зростання бактерій *Escherichia coli*, інгібує життєдіяльність *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei* та *Klebsiella sp.*, виявляє антимікробну активність проти *Pseudomonas auruginosssa* та *Bacillus subtilis*. Завдяки інгібуванню ДНК-ізомерази IV пригнічує активність *E. coli*. Рутин синергічно посилює антибактеріальну активність інших флавоноїдів проти *Bacillus cereus* і *Salmonella enteritidis*, має протигрибкову активність проти штаму *Candida gattii* з мінімальною інгібіторною концентрацією 60 мкг/мл [162].

Тому було досліджено зразки ректального крему з рутином та ЕМППГ без та з додаванням різних антимікробних агентів.

Досліджувалися такі антимікробні речовини — синергетичні суміші багатофункціональних «зелених» консервантів, які мають широкий спектр антимікробної активності та рН, не шкідливі для здоров'я людини: Microcare PE (Phenoxyethanol) 1%, Sharomix 702 (Dehydroacetic Acid, Benzoic Acid, Phenoxyethanol) (1,35%), Sharomix MCI II (Methylchloroisothiazolinone,

Methylisothiazolinone and Benzyl Alcohol) 0,1%, Sharomix 300 (Me, Pr- paraben, Bronopol, Phenoxyethanol) 0,7%, Sharomix Amplify AM-25 (Phenoxyethanol, Chlorphenesin, Caprylyl Glycol, Didecyldimonium chloride) 0,5%, Sharomix EG10 (EthylHexylGlycerin, Phenoxyethanol) 1,1%, SharoSENSE Plus 181 (Maltol, Polyquaternium-80) 0,5%. Також досліджували зразок ректального крему без додавання консервантів, оскільки на підставі даних літератури встановлено, що рутин має антимікробну активність щодо багатьох штамів мікроорганізмів.

Випробування зі встановлення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) для культури *Escherichia Coli* проводились за допомогою методу серійних розведень [164]. Зменшення оптичної густини розчину свідчило про те, що консервант виконав свою функцію та інгібував ріст мікроорганізмів. Концентрацію консерванта, за якої оптична густина досліджуваної суспензії дорівнювала або була близькою до нуля, вважали МІК. Випробування ефективності антимікробних консервантів проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3 (розділ 2). Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ та придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин. Контролем під час визначення ростових якостей середовища служить стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісне та якісне зростання мікроорганізмів (морфологія колоній). Результати перевірки стерильності живильних середовищ, розчинника та ростових властивостей поживних середовищ наведені у табл. 3.13.

Порівняння мінімальних інгібувальних концентрацій досліджених консервантів наведено на рис 3.29.

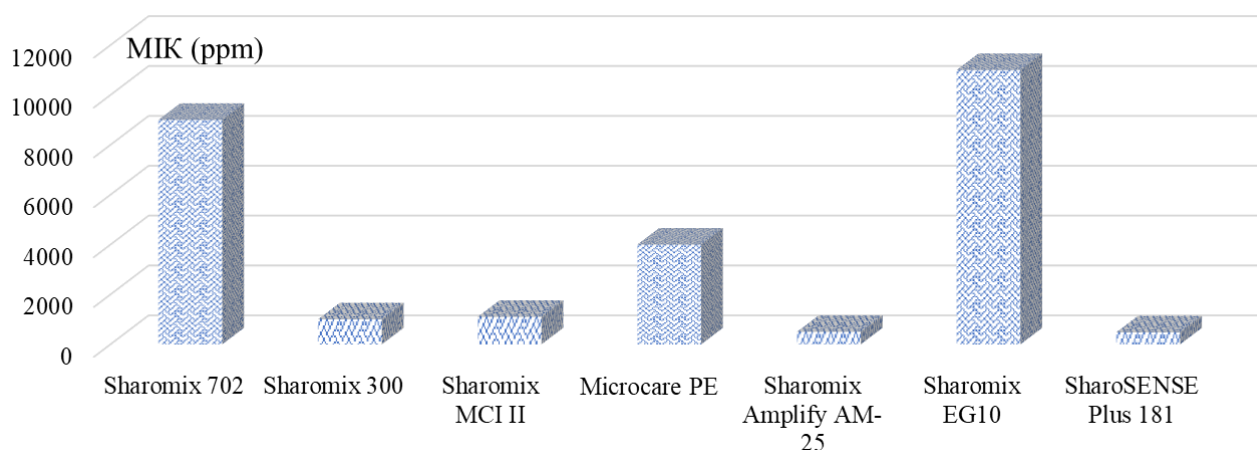


Рис. 3.29 Мінімальні інгібувальні концентрації досліджених консервантів

Результати, наведені на рис. 3.29, свідчать, що найбільш ефективними виявилися SharoSENSE Plus 181 та Sharomix Amplify AM-25, які виявили інгібувальну дію за концентрації 480 та 500 ppm відповідно, меншу МІК мали Sharomix 300, Sharomix MCI II, Microcare PE з показниками 1000, 1120 та 4000 ppm. Найменш ефективними були Sharomix 702 та Sharomix EG10, МІК, яких складала 9000 та 11000 ppm відповідно. Тому для подальшого дослідження були обрані SharoSENSE Plus 181 та Sharomix Amplify AM-25, які мали найменший показник МІК та належать до «зелених» консервантів.

Дані табл. 3.13 демонструють, що живильні середовища відповідали за ростовими властивостями і витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12, а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів у випробовуваному препараті і на контрольних висівах.

Для цього в пробірки з розведенням препарату, підготовленими для кожного тест-мікроорганізму окремо, вносили суспензію тест-штаму одного з видів мікроорганізмів, яка містить близько 100 колонієутворювальних одиниць (КУО).

Таблиця 3.13

Ростові властивості живильних середовищ

Тест-мікроорганізми	Живильні середовища	Умови культивування		Висновки
		температура, °С	тривалість, год	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Сабуρο-декстрозне	20-25	48-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуρο-декстрозне	20-25	120-168	Морфологія колоній та клітин типова
-	Контроль стерильності	35	24-72	Зростання мікроорганізмів відсутнє

Для цього в пробірки з розведенням препарату, підготовленими для кожного тест-мікроорганізму окремо, вносили суспензію тест-штаму одного з видів мікроорганізмів, яка містить близько 100 колонієутворювальних одиниць (КУО).

Готували контроль тест-мікроорганізмів. Інокульовані зразки ретельно перемішували. По 1 мл із розведень препарату та контролів окремо для кожного тест-штаму, що містить не більше 100 КУО, висівали поверхневим методом на густі живильні середовища: соєво-казеїновий агар – для виявлення бактерій та Сабуро-декстрозний агар – для виявлення грибів. Результати перевірки придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин наведені у табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Результати перевірки придатності методики

Зразок	Середнє число КУО в 1 мл зразка			
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
Суспензія мікроорганізмів + ректальний крем	78	64	75	68
Контрольний висів	89	76	69	65

Результати табл. 3.14, одержані під час підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності випробовуваного зразка, відрізняються не більш ніж у 1,2 разу, що відповідає критерію прийнятності (не більше ніж у два рази). Тобто метод поверхневого висівання на чашки з використанням стандартного розчинника придатний для визначення кількості мікроорганізмів у препараті і може використовуватися для проведення випробування ефективності антимікробних консервантів.

Для випробування ефективності обраних антимікробних консервантів кожен контейнер зі зразком ректального крему інокулювали свіжовиготовленою суспензією з одним із тест-мікроорганізмів, одночасно забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 до 10^6 КУО в 1 мл зразка, ретельно перемішували для їх рівномірного розподілу в об'ємі зразка та зберігали за температури від 20 до 25 °C у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції та через певні проміжки часу (для препаратів для наскірного застосування через 2, 7, 14 та 28 діб) з кожного зразка відбирали 1 мл проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом прямого висівання на чашки. Критерієм оцінки ефективності консерванта у ЛФ служило зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації. Відповідно до вимог ДФУ логарифм зниження кількості

життєздатних клітин бактерій через 2 доби має становити не менше 2, через 7 діб – не менше 3, у подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не має збільшуватися. Логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше 3, у подальшому кількість життєздатних клітин грибів не має збільшуватися.

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів наведені в табл. 3.15.

Отримані дані свідчать про те, що зразок ректального крему без консерванта не відповідає вимогам ДФУ. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках, за вимогами ДФУ, має бути не менше 2,0, а у зразках без консерванта – 1,76 для *Candida albicans* і 1,65 для *Aspergillus brasiliensis*, що також не відповідає вимогам. Тобто отримані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого ректального крему антимікробних речовин.

За результатами табл. 3.15, зразки ректального крему з Sharomix Amplify AM-25 виявляли антимікробну активність щодо *Staphylococcus aureus*. На 28 добу не спостерігалось збільшення числа мікроорганізмів порівняно з попередньою контрольною точкою. Для грибів *Candida albicans* у зразках із Sharomix Amplify AM-25 на 14 добу спостереження lg зменшення кількості клітин дорівнював 3,86, а для *Aspergillus brasiliensis* клітини не виявлялися. На 28 добу експерименту клітини цих тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

У зразку з консервантом SharoSENSE Plus 181 спостерігались такі результати: для *Candida albicans* та *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу lg зменшення кількості клітин не виявлялись. На 28 добу спостережень клітини всіх тест-мікроорганізмів не реєструвалися. Візуальні спостереження зразків ректального крему з різними консервантами показали, що всі консерванти забезпечують необхідну мікробіологічну стабільність ЛЗ у ході зберігання: зразки упродовж тривалого часу залишалися однорідними, без розшарування, змін запаху і кольору та інших ознак мікробного руйнування не спостерігалось.

Таблиця 3.15

**Результати ефективності антимікробних консервантів у зразках
досліджуваного ректального крему**

Тест-культура мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
			14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	ПК без консерванта	4,28	3/2,83	НЗ/2,71
	SharoSENSE Plus 181	4,59	3/3,97	НЗ/НВ
	Sharomix Amplify AM-25	4,38	3/3,37	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	ПК без консерванта	4,44	3/2,74	НЗ/2,50
	Sharomix Amplify AM-25	4,44	3/4,5	НЗ/НЗ
	SharoSENSE Plus 181	4,52	3/ НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	ПК без консерванта	4,74	1/0,76	НЗ/1,95
	Sharomix Amplify AM-25	4,54	1 / 3,86	НЗ/НВ
	SharoSENSE Plus 181	4,68	1/ НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	ПК без консерванта	4,57	1/ 0,65	НЗ/1,9
	Sharomix Amplify AM-25	4,59	1 / НВ	НЗ/НВ
	SharoSENSE Plus 181	4,66	1/ НВ	НЗ/НВ

Примітка. НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді

Узагальнюючи результати табл. 3.15 для ректального крему з обраними консервантами, можна відзначити відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до препаратів для ректального застосування.

Враховуючи вимоги безпечності, економічності та фізико-хімічні властивості, ми вирішили, що найбільш прийнятним консервантом буде SharoSENSE Plus 181 у концентрації 0,5 %.

Отже, на підставі проведених досліджень було запропоновано склад крему ректального «Карутин-крем» для лікування геморрою такого складу:

Екстракт моркви посівної коренеплодів густий - 5 %

Рутин – 2 %

Цетостеариловий спирт 8,0%

Стеаринова кислота 4,0%

Масло вазелінове - 6%

Олія кукурудзяна – 15%

Гліцерин – 10 %

SharoSENSE Plus 181 – 0,5 %

Вода очищена – до 100 %.

Висновки до розділу 3

1. Досліджено фармацевтичний ринок України щодо лікарських препаратів та дієтичних добавок, що можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони. Установлено, що за структурою країн-виробників ринок залишається імпортозалежним – імпортні препарати за номенклатурою займають від 60 до 90% вітчизняного ринку. За загальними підсумками розвитку фармацевтичного ринку препаратів для консервативного лікування геморою, ринок має позитивну тенденцію до зростання як у динаміці обсягів збуту, так і у структурі асортименту для вітчизняного виробника, що обумовлює актуальність та доцільність створення нового ЛЗ для застосування у проктологічній практиці.

2. Проведено мікроелементний аналіз густого екстракту коренеплодів моркви посівної. Установлено, що екстракт за вмістом широкого спектра мікроелементів та їх кількісним співвідношенням є перспективним для лікування захворювань аноректальної зони.

3. Визначено кристалографічні характеристики субстанції рутину, досліджено її розчинність та здатність розподілятися у найбільш поширених розчинниках. За результатами дослідження встановлено, що розподіл рутину найбільш повно відбувається у воді очищеній. Доведено, що ЕМПП найкраще розподіляється в олії кукурудзяній, тому оптимальним шляхом його уведення до складу ЛФ є диспергування в олійній фазі.

4. Досліджено органолептичні, фізико-хімічні і текстурні властивості зразків МЛЗ на різних основах з ЕМПП та рутином. На підставі визначення текстурних властивостей встановлено, що використання емульсійної основи забезпечує оптимальний адгезійний шар між слизовою оболонкою ректальної зони та дисперсійним середовищем зразка, що забезпечить задовільну здатність до розподілу й утримання на поверхні слизової аноректальної зони ураженої поверхні.

5. Дослідження в'язкості зразків ректального ЛЗ у діапазоні швидкостей зсуву 300, 700, 1000 с⁻¹ за температур (20 ± 1) та (37 ± 1) °С довели, що показники зразка на емульсійній основі О/В наближені до показників

препарату порівняння, що забезпечить задовільну здатність до розподілу й утримання на поверхні слизової аноректальної зони.

6. Досліджено біодоступність флавоноїдів ЕМПГ методом дифузії в агаровий гель. Установлено, що зразки на емульсійних основах № 3 та 4 найбільш повно вивільняли флавоноїдний комплекс екстракту.

7. З метою дослідження біодоступності рутину з дослідних зразків та його кількісного визначення у складі готового ЛЗ вивчено спектр поглинання розчину рутину у фосфатному буферному розчині з рН 6,8, що відповідає рН середовища слизової оболонки прямої кишки. Установлено, що в межах від 220 до 400 нм в абсорбційному спектрі рутину є широка, досить інтенсивна похила смуга поглинання з максимумом за довжини хвилі 352 нм, яка може бути використана як аналітична смуга вбирання для визначення концентрації розчинів рутину.

8. Аналіз отриманих даних дослідження вивільнення рутину зі зразків на різних основах у фосфатний буферний розчин шляхом діалізу крізь напівпроникну мембрану дозволяє зробити висновок, що найефективніше вивільнення забезпечує зразок № 3 на емульсійній основі типу О/В.

9. Визначено природу та вміст олійної фази емульсії за результатами органолептичних та фізико-хімічних досліджень показника заломлення, в'язкості, кислотного числа та коефіцієнта окиснення. Установлено, що збільшення вмісту масла вазелінового викликає гальмування процесів окиснення та підвищення в'язкості дослідних зразків. Тому за результатами досліджень до складу крему ректального було уведено суміш олії кукурудзяної та масла вазелінового у співвідношенні 2,5 : 1.

10. За результатами структурно-механічних досліджень обґрунтовано доцільність використання як емульгаторів суміші цетостеарилового спирту та стеаринової кислоти у співвідношенні 2 : 1.

11. Обґрунтовано, за результатами дослідження кінетики висихання та осмотичної активності дослідних зразків, уведення до складу препарату гідрофільного неводного розчинника гліцерину в кількості 10%.

12. Визначено мінімальні інгібувальні концентрації низки консервантів для культури *Escherichia coli* методом серійних розведень. Установлено, що найбільш ефективними були SharoSENSE Plus 181 та Sharomix Amplify AM-25, які виявляли інгібувальну дію за концентрацій 480 та 500 ppm відповідно.

13. Досліджено ефективність SharoSENSE Plus 181 та Sharomix Amplify AM-25 у складі ректального крему. Установлено відповідність отриманих результатів вимогам ДФУ до препаратів для ректального застосування. За вимогами безпечності й економічності та з урахуванням фізико-хімічних властивостей найбільш прийнятним консервантом визначили SharoSENSE Plus 181 у концентрації 0,5 %.

14. За результатами комплексу проведених досліджень обґрунтовано склад крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем».

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. № 4. Vol. 8. P. 46-58. DOI: 10.24959/sphhcj.22.274<http://sphhcj.nuph.edu.ua/article/view/2730782>

2. Ruban O. A., Al Sayasneh M., Lytkin D. V., Kovalevska I. V. The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. № 4 (1). P. 174-181. DOI: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-174

3. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. №2 (42). P. 20–28. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277562

4. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Maslii Y.S., Herbina N.A. Study of the physico-chemical properties of rectal cream samples with

carrot extract and rutin. *News of Pharmacy*. 2024. № 1 (107). P. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.136>

5. Selection of antimicrobial substances in the rectal cream composition containing thick extract of carrot and rutin /Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Khokhlenkova N.V.// *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. № 1 (204). P. 13-17.

6. Аль Саяснех М., Рубан О. А. Дослідження кристалографічних характеристик рутину. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.) Харків, НФаУ, 2021. С. 224 – 225.

7. Аль Саяснех М., Рубан О. А., Грудько В. О. Дослідження з вибору основи м'якого лікарського засобу для лікування захворювання аноректальної зони. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 22 – 23 вересня 2022 р.). Тернопіль, ТНМУ. 2022. С. 49-50.

8. Аль Саяснех М., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Грудько В. О. Вивчення біодоступності діючих речовин з експериментальних зразків крему ректального. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 грудня 2023 р.). м. Київ, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк, 2023. 475 с.

РОЗДІЛ 4
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ
«КАРУТИН-КРЕМ»

4.1 Обґрунтування технологічних режимів виготовлення крему

Технологія виробництва МЛЗ багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми, інтенсивність всмоктування, тобто терапевтичну ефективність. Головна мета технологічного процесу виготовлення МЛЗ полягає в тому, щоб АФІ були максимально дисперговані і рівномірно розподілені в усьому об'ємі основи; щоб консистенція забезпечувала легкість нанесення і рівномірний розподіл по шкірі або слизовій оболонці; щоб стабільність мазі гарантувала незмінність її складу під час застосування та зберігання.

Процес отримання емульсії має різні технологічні стадії та операції: нагрівання, змішування, гомогенізації, швидкість охолодження тощо. Усі ці стадії в цілому визначають такі характеристики емульсій, як стабільність, ступінь дисперсності, консистентні властивості тощо. У виробництві емульсійних ЛЗ найбільш важливим є порядок змішування водної та олійної фаз. Відомо декілька найбільш поширених методів отримання емульсій: пряме емульгування (додавання внутрішньої фази до зовнішньої); поперединне додавання обох фаз до емульгатора; емульгування осадженням; зворотне емульгування або метод інверсії фаз (додавання зовнішньої фази до внутрішньої) [165].

Отже, наступним етапом роботи було розроблення технології ректального ЛЗ.

Відомо, що розмір крапель емульсійних систем впливає на реологічні властивості та відіграє вирішальну роль у їх стабільності. Зазвичай емульсії готують з використанням таких методів: гомогенізація під високим тиском,

мікрофлюїдизація, мембранна емульгація, роторно-статорна гомогенізація та ультразвукова емульгація. За аналізом літератури, для отримання емульсій найчастіше застосовуються роторно-статорна гомогенізація та ультразвукова емульгація. Ці методи емульгування широко використовують у фармацевтичній промисловості протягом вже кількох десятиліть. Низька вартість і зручність роторно-статорних гомогенізаторів обумовлює їх більш широке використання у лабораторних умовах. Загальновідомо, що механізм розпаду краплі пов'язаний з високою напругою зсуву в просвіті між ротором і статором, яка створюється високою швидкістю ротора. Тому варіювання ширини зазорів зазвичай відбувається в міліметровому діапазоні, а швидкість обертання коливається від 1000 до 30 000 об/хв. Крім умов роботи роторно-статорного гомогенізатора, на стабільність емульсій впливає також температурний режим її отримання. Відомо, що загально визнаною температурою отримання емульсій є 80 °С з поступовим її зниженням. Враховуючи те, що рослинні екстракти зазвичай є термолабільними речовинами, нами проведено дослідження з визначення можливості зниження температури емульгування для отримання емульсії з ЕМПГ. Емульгування дослідних зразків проводили протягом 15 хв, використовуючи гомогенізатор HG-15D з насадкою DAIHAN (Південна Корея), умови експерименту наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Умови емульгування для одержання крему ректального

№ зразка	Температура, °С	Швидкість обертання ротора, об/хв
1	40-45	1000
2	40-45	2000
3	40-45	3000
4	50-55	1000
5	50-55	2000
6	50-55	3000
7	60-65	1000
8	60-65	2000
9	60-65	3000

Усі отримані зразки забарвлювалися метиленовим помаранчевим та зливалися з краплею води. Це дозволяє зробити висновок, що дослідні зразки є емульсіями першого роду.

Стабільність зразків оцінювали за їх зберіганням у мірних пробірках протягом 24 год за температури 40 °С у термостаті. Фіксували об'єм відокремленої водної або жирової фази та зміни зовнішнього виду (поява пластівців, бульбашок та неоднорідності) через 0,5, 1, 2, 24 год. Результати дослідження оцінювали за 10-бальною шкалою (де 1 — незадовільно).

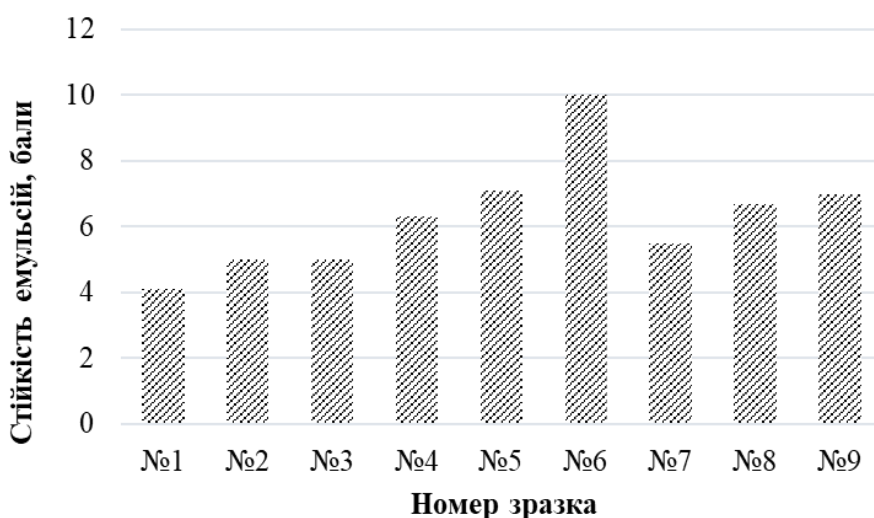


Рис. 4.1 Вплив умов емульгування на стабільність зразків крему ректального

Як видно з рис. 4.1, значення стабільності вище 5 балів мали зразки № 3-9, які були отримані за температури 40-45⁰ С і швидкості 3000 об/хв, 50-55⁰ С та 60-65 °С за швидкості 1000-3000 об/хв. Усі інші зразки мали деякі ознаки нестабільності: розшарування, бульбашки повітря тощо.

Ступінь дисперсності емульсійних мазей є важливим показником, який визначає їх стабільність та консистенцію. За даними літературних джерел відомо, що емульсія вважається стабільною, якщо оптимальна дисперсність частин емульсійних мазей становить 0,1-1 мкм і краплі лежать у межах одного розміру [165]. Тому для остаточного визначення умов емульгування було проведено дисперсійний аналіз зразків № 3-6.

Існує декілька методів визначення розподілу крапель за розміром. Найбільш простий — мікроскопічний — шляхом підрахунку розміру крапель на отриманих мікрофотознімках. Для цього зразки розводили у 10 разів водно-гліцериновою сумішшю для зменшення броунівського руху крапель. Краплю емульсії поміщали на предметне скло, фотографували та підраховували кількість крапель залежно від розміру, використовуючи шаблон з 10-ма отворами та реєстрацією в 11-ти положеннях з урахуванням зображень, що накладаються. Результати визначення наведені у вигляді кривих (рис. 4.2-4.5).

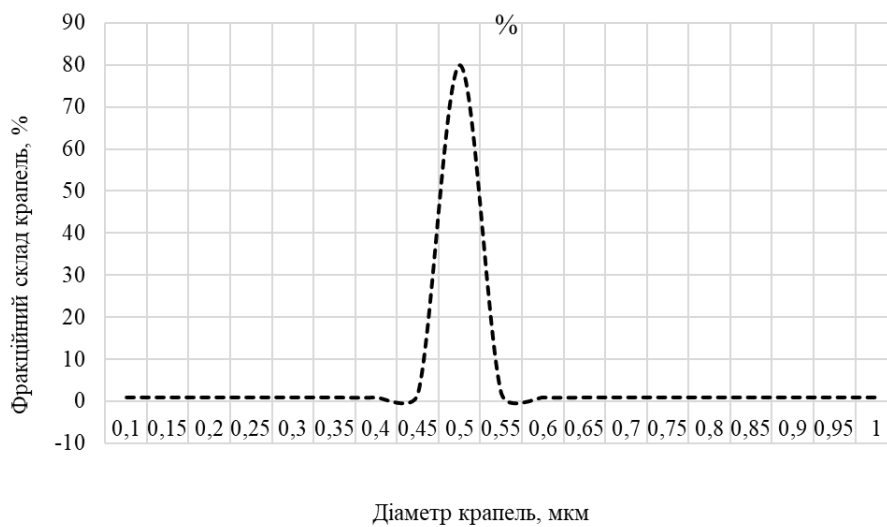


Рис. 4.2 Крива розподілу крапель за розмірами зразка № 6

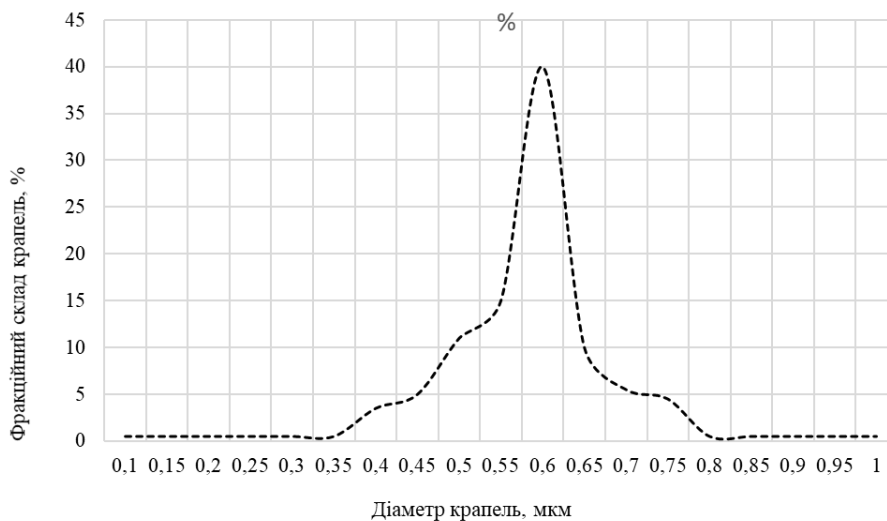


Рис. 4.3 Крива розподілу крапель за розмірами зразка № 5

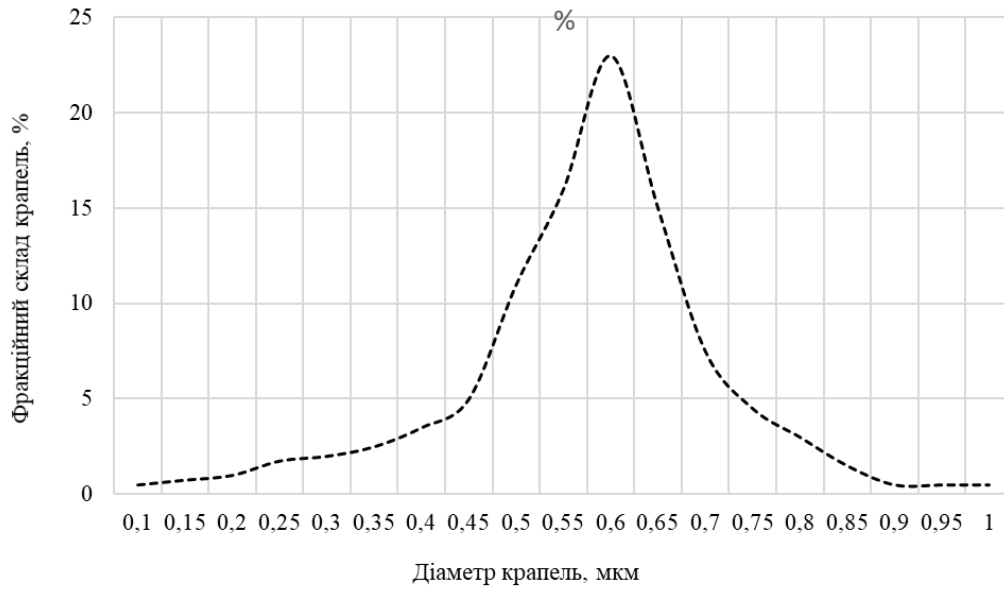


Рис. 4.4 Крива розподілу крапель за розмірами зразка № 4

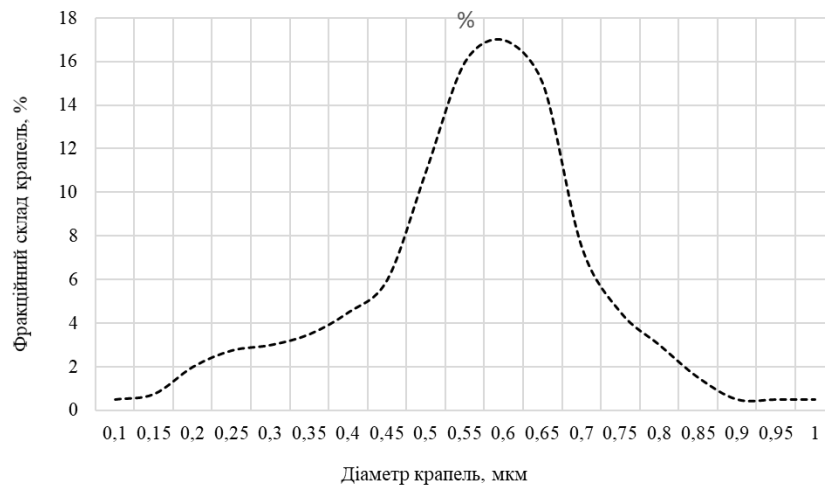


Рис. 4.5 Крива розподілу крапель за розмірами зразка № 3

Під час дослідження властивостей емульсійних МЛФ важливо отримати розподіл крапель за розміром навколо середнього значення. Як видно з рисунків 4.2-4.5, нормальна вірогідна крива спостерігається у зразку № 6; у всіх інших зразках верхня межа розподілу розтягнута на більшу відстань від максимального піка, що свідчить про значний об'єм крапель різного розміру. За отриманими даними, зразок № 6 має у загальному об'ємі дисперсної фази 90% крапель з

діаметром 0,5 мкм, що забезпечить стабільну в'язкість отриманого крему ректального. У всіх інших зразках спостерігається наявність крапель як більшого, так і меншого діаметра, що буде впливати на в'язкість крему.

Отже, за результатами дослідження було обрано раціональні умови емульгування, а саме: температура — 50-55°C, швидкість обертання ротора — 3000 об/хв.

Далі досліджували вплив часу емульгування на розподіл та розмір крапель. Зразок крему ректального емульгували за швидкості 3000 об/хв і температури 50°C протягом 5, 15, 30 та 40 хв.

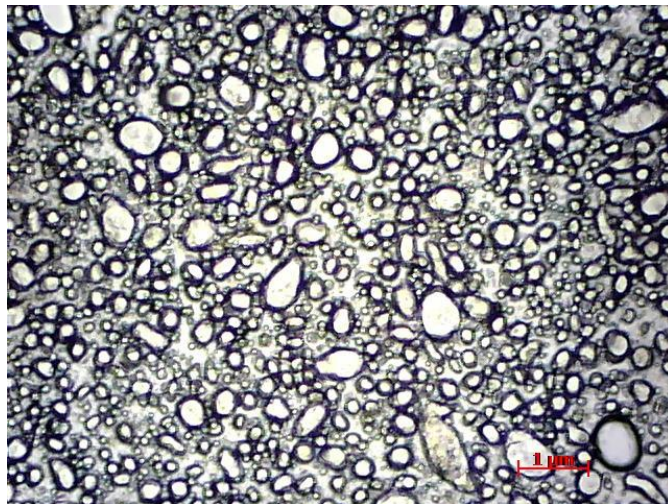


Рис. 4.6 Розподіл крапель у зразку № 6, час емульгування 5 хв

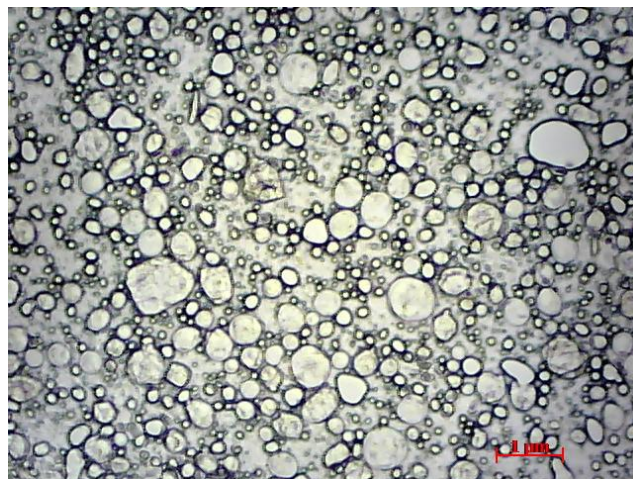


Рис. 4.7 Розподіл крапель у зразку № 6, час емульгування 15 хв

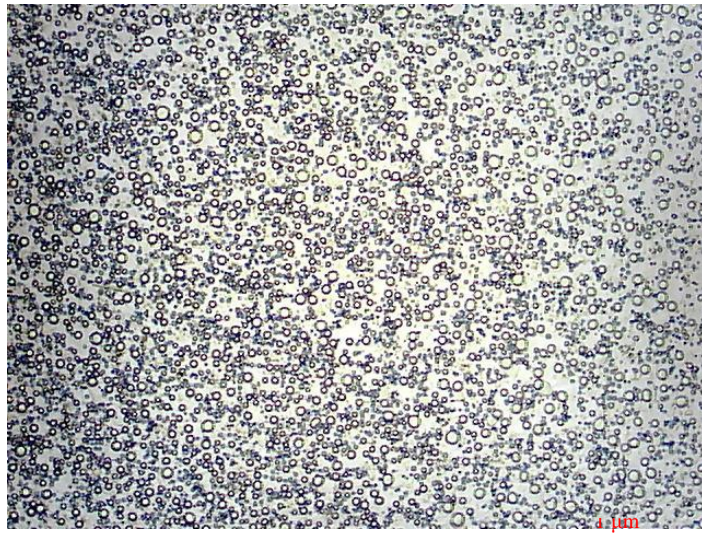


Рис. 4.8 Розподіл крапель у зразку № 6, час емульгування 30 хв

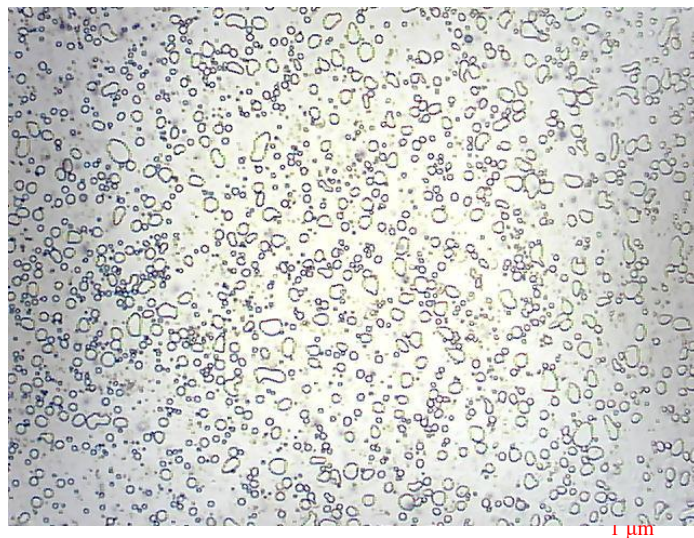


Рис. 4.9 Розподіл крапель у зразку № 6, час емульгування 40 хв

Як видно з рис. № 4.6-4.8, збільшення часу емульгування до 30 хв призвело до зменшення розміру крапель з 1 до 0,1 мкм, але за подальшого збільшення часу відбувалося руйнування емульсійної системи за рахунок коалесценції крапель олійної фази. Це можна пояснити зниженням щільності емульгатора і зменшенням його ефекту і, як наслідок, підвищенням здатності до вільного

переміщення молекул, які оточують гідрофобні складові крему, що призвело до зниження міцності емульсійної системи.

Отже, за результатами досліджень було обрано оптимальні умови емульгування для отримання крему ректального: 30 хв, 3000 об/хв, 50-55⁰ С.

4.2 Дослідження фізико-хімічних властивостей крему ректального

Нанесені на поверхню слизової оболонки аноректальної зони МЛЗ з осмотичними властивостями поглинають рідину, що сприяє проникненню препарату в шар слизу і, як наслідок, забезпечує міцну адгезію на слизовій. Чим вище цей показник, тим кращі мукоадгезивні властивості препарату. Але надто виражений осмос може перешкоджати процесам репарації поверхонь слизових. Тому на наступному етапі роботи досліджували осмотичні властивості крему ректального з ЕМПП та рутином і препарату порівняння — «Прокто-глівенол крем», який за складом допоміжних речовин та дією наближений до препарату, що розробляється.

Результати досліджень наведені на рис. 4.10.

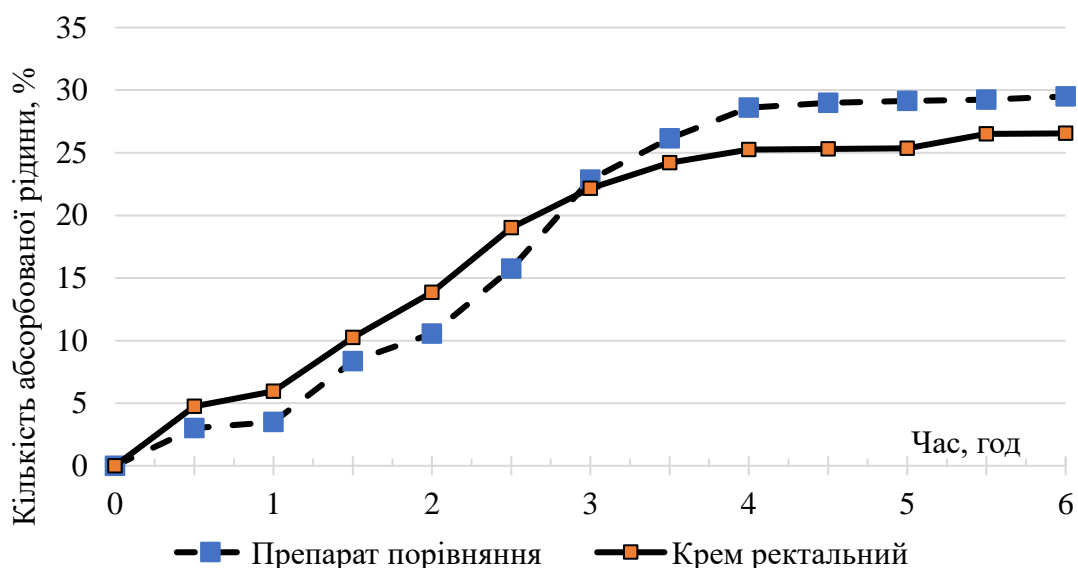


Рис. 4.10 Залежність ступеня поглинання рідини від часу в 0,1 М фосфатному буфері (рН 6,8)

Як видно з рис. 4.10, обидва зразки мають практично однакову кінетику поглинання буферного розчину. Розроблюваний зразок ЛЗ поступово і повільно збільшував кількість абсорбованої рідини, наприкінці досліду кількість абсорбованої рідини становила 25,3 %, слідів руйнування виявлено не було, що дозволяє зробити висновок про задовільні показники когезії одержаної полімерної системи.

На наступному етапі було визначено час адгезії та динамічну в'язкість крему з ЕМПГ та препарату порівняння. Для визначення часу адгезії зразок крему (3,0 г) наносили на модель слизової оболонки (інертний пористий матеріал полімерно-природного походження «Cuprophon) площею 16 см² рівномірним шаром, далі поміщали його у прилад з обертальним кошиком (Erweka GmbH, Neusenstamm, Німеччина) з 900 мл буферного розчину, який відповідав фізіологічним параметрам (рН 6,8, температура (37 ± 0,1) °С). Швидкість обертання лопаті становила 60 об/хв, контроль відокремлення зразка ЛЗ від поверхні нанесення проводили візуально.

Як свідчать дані, обидва зразки мали практично однакові показники в'язкості з незначною перевагою у бік препарату порівняння. За даними джерел літератури, динамічна в'язкість вище 30 Па·с свідчить про високу когезійну міцність емульсійної системи, що забезпечить набагато вищий ступінь взаємодії зі слизовою [153].

Таблиця 4.2

Час адгезії крему з екстрактом моркви посівної та препарату порівняння

Показник		
	Крем з ЕМПГ	Препарат порівняння
Час адгезії, год	0,36 ± 0,02	0,46 ± 0,08
Динамічна в'язкість, Па·с	31,5 ± 0,16	32,8 ± 0,02

Примітка: P ≥ 95, n = 5.

Наступним етапом дослідження було визначення ступеня розтікання зразків крему під впливом навантаження (табл. 4.3)

Таблиця 4.3

Результати визначення розтікання зразків з додаванням навантаження

Зразок	Діаметр плями залежно від навантаження, см			
	0	50	100	125
Крем з ЕМПГ	$3,89 \pm 0,09$	$4,26 \pm 0,01$	$5,65 \pm 0,01$	$5,65 \pm 0,04$
Препарат порівняння	$3,79 \pm 0,02$	$5,13 \pm 0,09$	$5,57 \pm 0,03$	$5,61 \pm 0,02$

Примітка: $P \geq 95$, $n = 5$.

Аналіз даних табл. 4.3 показав, що обидва зразка мають однакову здатність до розтікання, яка забезпечить рівномірний розподіл препарату слизовою оболонкою.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про подібність фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків.

4.3 Технологічний процес отримання крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем»

На підставі отриманих результатів була запропонована технологія отримання крему ректального (рис. 4.11).

До стадії підготовки виробництва входить підготовка приміщень, персоналу та обладнання, АФІ та допоміжних речовин (зважування, просіювання), пакувальних матеріалів, нормативної документації.

Стадія 1. Відважування компонентів крему

Після проходження вхідного контролю допоміжні речовини та АФІ транспортують за допомогою транспортних візків і зважують у збірники, використовуючи ваги (ЕМПГ, рутин, стеаринову кислоту, цетостеариловий спирт, масло вазелінове, олію кукурудзяну, гліцерин, SharoSENSE Plus 181), або відмірюють мірником (воду очищену).

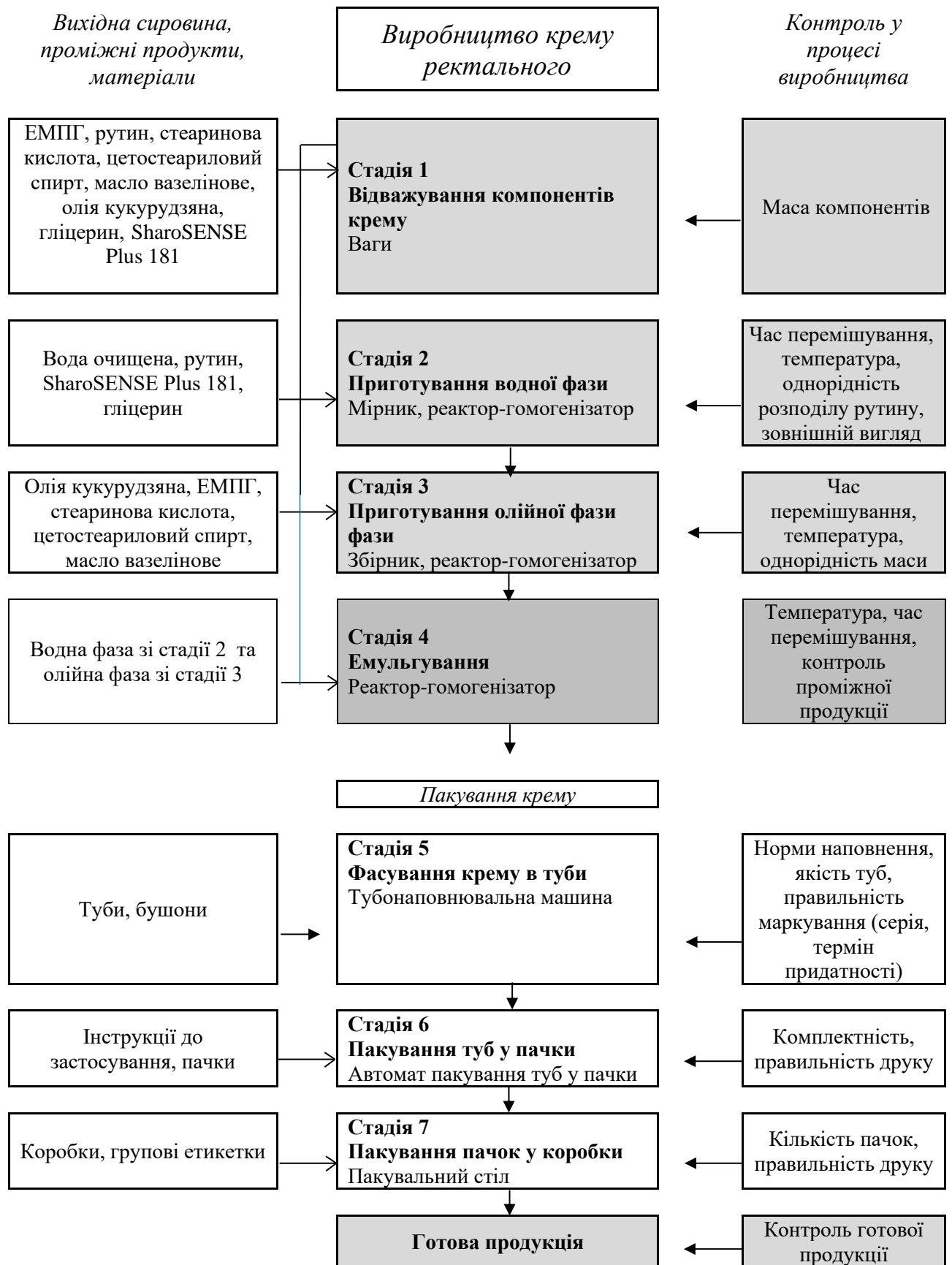


Рис. 4.11 Технологічна схема виробництва крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем»

Стадія 2. Приготування водної фази

Необхідну кількість води очищеної поміщають у реактор з паровою оболонкою та рамною мішалкою. Воду підігрівають до $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$, додають рутин і перемішують до утворення однорідної суспензії. До готової суміші додають SharoSENSE Plus 181 та гліцерин і перемішують за допомогою мішалки зі швидкістю 60–100 об/хв протягом (15 ± 5) хв.

Стадія 3. Приготування олійної фази

У збірник з відваженою олією кукурудзяною додають ЕМППГ і ретельно перемішують за температури $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$ до отримання однорідної маси. Суміш емульгаторів завантажують у реактор з паровою оболонкою. Суміш у реакторі за постійного перемішування нагрівають до температури $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$ до повного сплавлення інгредієнтів. До сплаву емульгаторів додають масло вазелінове і продовжують перемішувати за сталої температури до утворення однорідної маси (контролюють візуально). Масу охолоджують до $50\text{--}55^\circ\text{C}$ та додають суміш ЕМППГ з олією кукурудзяною. Перемішують протягом 15 хв до отримання однорідної маси.

Стадія 4. Емульгування

У реактор до напівохолодженої олійної фази $50\text{--}55^\circ\text{C}$ поступово під тиском додають водну фазу. Вмикають гомогенізатор, під'єднаний до єдиного магістрального контуру з реактором і диспергують протягом 30 хв в умовах вакууму (близько 0,5 кПа). Контролюють дисперсність крему.

Стадія 5. Фасування крему в туби

Після отримання позитивних результатів контролю якості за допомогою стиснутого повітря перекачують крем з реактора у збірник, з якого масу подають у бункер тубонаповнювальної машини (або шнекової машини для фасування) і фасують крем по 50,0 г у туби полімерні з бушонами за ТУ У 25463020-01. Контролюють точність дозування, продуктивність автомата і правильність друку на пакованні (номер серії і термін придатності).

Стадія 6. Пакування туб у пачки

Туби пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки. Контролюють

комплектність пакування: туба і бушон, інструкція до медичного застосування.

Стадія 7. Пакування пачок у коробки

На пакувальному автоматі проводять пакування пачок у коробки. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реакторного гомогенізатора. Пакування туб у пачки і пакування пачок у коробки залежить від оснащення підприємства і безпосередньо не впливає на якість препарату.

4.4 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ

4.4.1 Розроблення методик ідентифікації АФІ у складі крему ректального

Ідентифікацію ЕМПГ було вирішено проводити за вмістом каротиноїдів. Якісний аналіз каротиноїдів, згідно з даними літературних джерел, найчастіше здійснюють за допомогою хроматографічних методів. ТШХ посідає особливе місце з-поміж інших хроматографічних методів завдяки своїй простоті та доступності обладнання, доволі високій економічності, широкій галузі застосування, селективності та чутливості, продуктивності, можливості одночасного поділу декількох зразків, простоті проведення тощо.

На цьому етапі роботи було обрано елюенти для визначення ліпофільних сполук, зокрема β -каротину (як одна з діючих речовин у складі ЕМПГ). З цією метою вивчали системи розчинників, запропоновані в літературі: ацетон Р – гексан Р (3 : 7), бензол Р – ацетон Р (25 : 1), гексан Р – хлороформ Р (2 : 1), бензол Р – етилацетат Р – метанол Р (100 : 6 : 0,5). Було обрано систему розчинників бензол – ацетон у співвідношенні (25 : 1), оскільки ця система дала найбільшу кількість чітко виражених і розділених плям, що надалі можуть бути виявлені за допомогою різних реагентів.

Далі необхідно було обґрунтувати вибір проявника для ідентифікації β -каротиноїдів. З цією метою було досліджено проявники, які наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Характеристика реагентів для ідентифікації зразка крему ректального

Проявник	Результат виявлення
5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти (токофероли, каротиноїди)	Яскраво-сині плями на жовтому тлі, що довго не зникають
Хлорид (III) сурми (каротиноїди)	Блакитні плями на білому тлі, що поступово зникають
УФ-світло (каротиноїди)	Жовто-зелені плями
Без проявника	Блідо-жовті плями на лінії старту

Критеріями вибору проявників були: висока чутливість реакції й утворення стійкого інтенсивного забарвлення продуктів взаємодії каротиноїдів з певним реагентом. Тому для подальших досліджень було обрано 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти. Отримані результати наведено на рис. 4.12.

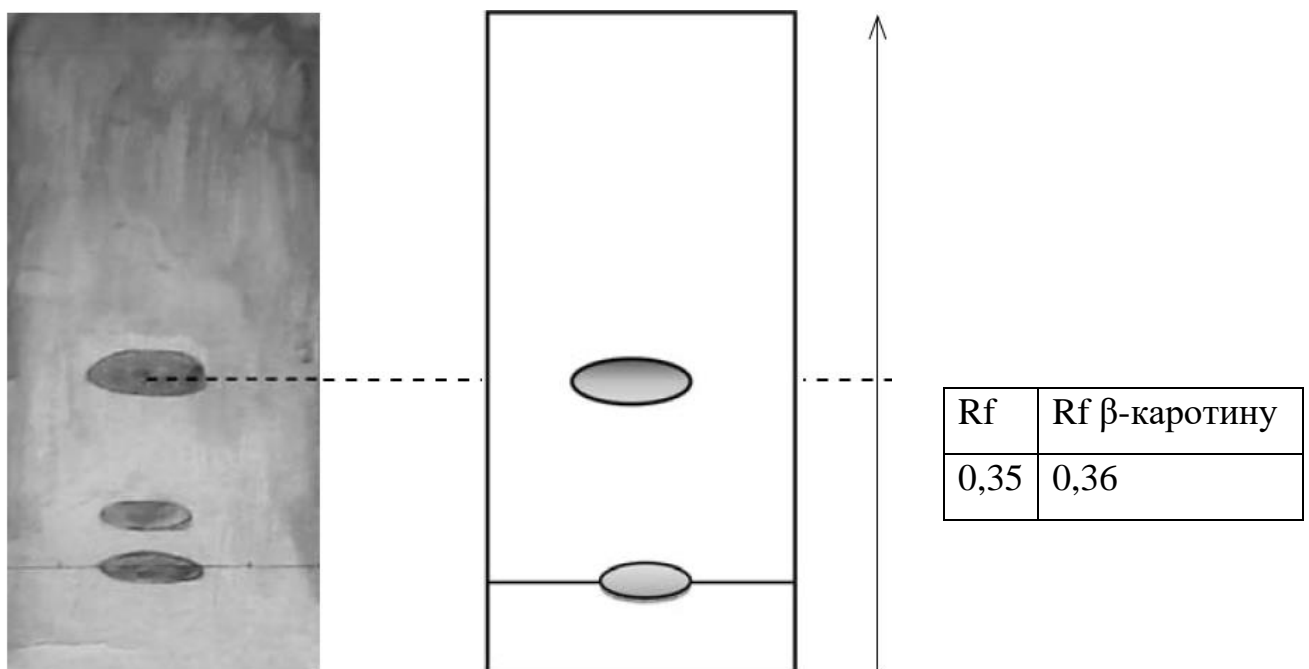


Рис. 4.12 Хроматограма після оброблення 5% спиртовим розчином фосфорномолібденової кислоти

Як видно з рис. 4.12, у зразку ЕМПГ було ідентифіковано β -каротин за допомогою розрахунку R_f , що становило 0,35. За даними літератури та отриманим значенням R_f β -каротину (0,36) підтверджена наявність цієї сполуки у зразку крему ректального.

Отже, як метод ідентифікації було обрано ТШХ, пластинка з шаром силікагелю Р, рухома фаза: бензол Р – ацетон Р (25 : 1), проявник: 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти.

Виявлення флавоноїдів. Наявність речовин флавоноїдної природи у розчині крему ректального визначали за ціанідиною реакцією, в результаті якої витяжки забарвлювалися у рожевий колір; за реакцією з етанольним розчином алюмінію хлориду, результатом якої була поява жовтого забарвлення; за реакцією з розчином плюмбуму ацетату, результатом якої було утворення осаду жовто-коричневого кольору.

Ідентифікацію фенольних сполук у вигляді рутину проводили з використанням ТШХ порівняно з ФСЗ рутину Р.

Випробовуваний розчин. 0,50 г крему ректального розчиняли в 20 мл метанолу Р протягом 10 хв, одержаний розчин фільтрували.

Розчин порівняння. 2.5 мг рутину Р розчиняли у метанолі Р і доводили тим самим розчинником до об'єму 10 мл.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10 : 10 : 30 : 50).

Об'єм проб: 10 мкл розчину порівняння та 20 мкл випробовуваного розчину, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: за температури 100-105°C протягом 5 хв.

Виявлення: теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р; витримують протягом близько 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: зони на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину має проявлятися пляма рутину (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Результати визначення рутину у складі крему ректального

Розчин порівняння	Випробовуваний розчин
Жовто-оранжева Флуоресцентна зона	Жовто-оранжева Флуоресцентна зона
$R_f = 0,85 \pm 0,01$	$R_f = 0,87 \pm 0,01$

У нижній частині хроматограми проявлялася зона із жовто-оранжевою (рутин) флуоресценцією. Вище або нижче зазначених зон можуть проявлятися інші зони з блакитною флуоресценцією.

Отже, методом ідентифікації було обрано ТШХ, пластинка із шаром силікагелю Р, рухома фаза: мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10 : 10 : 30 : 50), проявник: дифенілборна кислота аміноетилового ефіру Р у метанолі Р та розчин 50 г/л макрогелю 400 Р у метанолі Р.

4.4.2 Розроблення методики кількісного визначення діючих речовин крему ректального

Кількісне визначення суми каротиноїдів. З метою розроблення методики кількісного визначення суми каротиноїдів було вивчено спектральні характеристики ЕМПГ та зразка крему ректального. Для цього було виготовлено розчини ЕМПГ, крему ректального, калію дихромату. Отримані розчини досліджували спектрофотометрично на каротиноїди на спектрофотометрі Evolution 60S у кюветах з товщиною шару 10 мм, використовуючи як контрольний розчин гексан. Отримані спектри зображено на рис. 4.13.

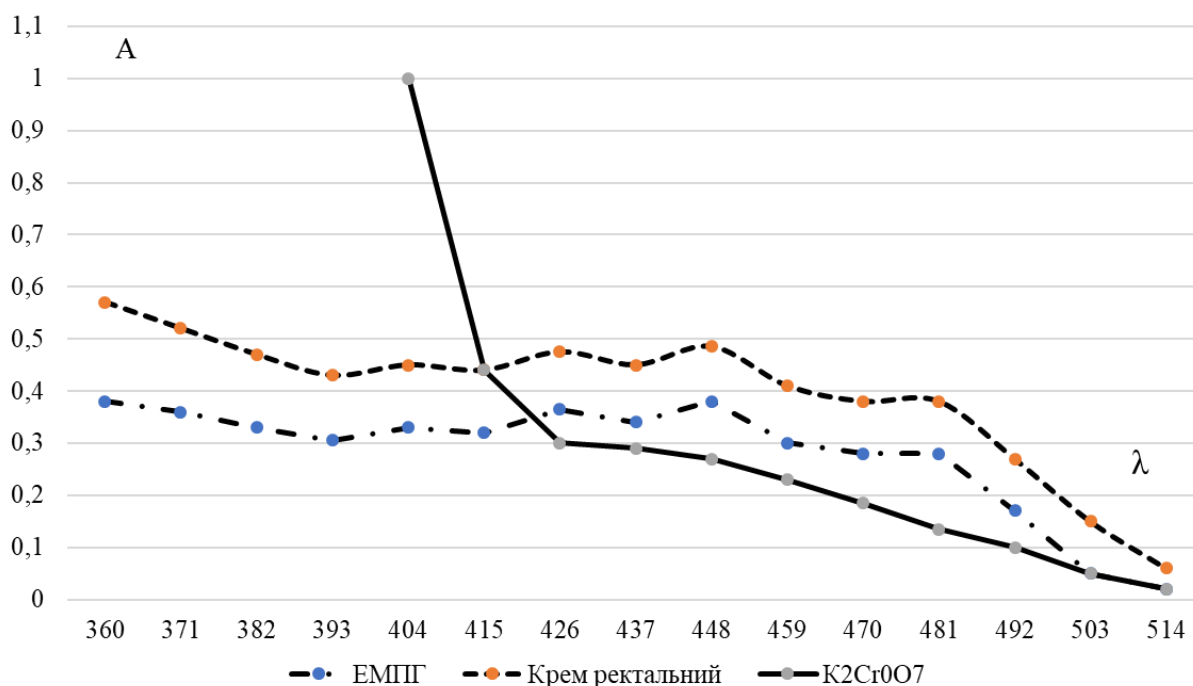


Рис. 4.13 Абсорбційні спектри досліджених розчинів

Аналіз отриманих спектрів (рис. 4.13) показує, що розчини ЕМПГ та крему ректального у видимому світлі схожі за характером і містять чотири смуги вбирання з максимумами за довжин хвилі 399-400, 423, 446-447 та 473 нм, що є характерним для каротиноїдів. Цілковитий збіг характеру спектрів ЕМПГ та крему ректального з екстрактом моркви свідчить про відсутність впливу допоміжних речовин на спектральні характеристики поглинання суми каротиноїдів. Спектр водного розчину калію дихромату являє собою плавну спадну лінію з широким плечем у ділянці 415-450 нм, що співпадає з максимумом поглинання каротиноїдів. За даними літератури, це свідчить про можливість кількісного визначення суми каротиноїдів з використанням $K_2Cr_2O_7$ як зовнішнього стандарту.

Отже, за результатами проведених досліджень для кількісного визначення суми каротиноїдів у складі крему ректального з ЕМПГ було запропоновано використати метод абсорбційної спектрофотометрії у видимому світлі з подальшим розрахунком кількісного вмісту за методом зовнішнього стандарту —

розчину калію дихромату. Цей метод рекомендований також тому, що каротиноїди легко окиснюються і є дуже нестійкими сполуками.

Визначення кількісного вмісту суми каротиноїдів. Метод зовнішнього стандарту полягає у використанні як стандарту речовини, яка є більш стабільною та має максимуми поглинання у тій самій ділянці спектра. Цей метод доступний і стабільний, його перевагою є порівняна дешевизна стандарту, що використовується [44].

Калію дихромат – це неорганічна речовина, яка є стабільною під час зберігання як у сухому вигляді, так і у вигляді розчинів. Розбавлені розчини калію дихромату мають жовте забарвлення.

Визначення проводили на спектрофотометрі у видимому світлі в кюветах з товщиною шару 1 см; як контрольний розчин використовували гексан. Вміст суми каротиноїдів $X_{\text{мкг}}$ у перерахунку на β -каротин обчислювали за формулою, наведеною у розділі 2 (треба перевірити), вимірювання проводили 6 разів. Отримані результати наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Результати кількісного визначення каротиноїдів у зразку крему
ректального**

	1	2	3	4	5	6
$m_n, \text{Г}$	10,0506	10,0382	9,8734	9,7542	10,1156	10,0815
A	0,482	0,442	0,467	0,525	0,438	0,517
$X \text{ мкг/Г}$	9,74	8,94	9,61	10,93	8,80	10,42

Отримані результати піддавалися статистичній обробці, результати якої наведено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Метрологічні характеристики середнього результату визначення суми каротиноїдів у складі гелю з густим екстрактом коренеплодів моркви посівної

Знайдено суми каротиноїді в, мкг/г	$X_{\text{ср.}}$, мкг	S^2	S	P_1 , %	t(p,f)	$\Delta X_{\text{ср.}}$	$\varepsilon_{\text{ср.}}$, %
9,74	9,74	0,6838	0,8269	95	2,015	0,3543	3,64
8,94							
9,61							
10,93							
8,80							
10,42							

Примітка: $X_{\text{ср.}}$, г — середнє значення визначення; S^2 — дисперсія; S, — стандартне відхилення (окремого визначення); P — надійність; t(P,f) — критерій Стюдента; $\Delta X_{\text{ср.}}$ — довірчий інтервал середнього визначення; ε , % — відносна невизначеність середнього визначення, %.

Отже, вміст суми каротиноїдів у проаналізованому модельному зразку крему ректального становить $(9,74 \pm 0,35)$ мкг/г. Виходячи з низької кількості суми каротиноїдів вважаємо доцільним регламентувати вміст допуском $\pm 20\%$.

Наступним етапом досліджень зі стандартизації препарату було розроблення методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин. За даними літератури, у складі коренеплодів моркви посівної, окрім каротиноїдів, міститься багато БАР, з-поміж них, зокрема, оксикоричні кислоти і флавоноїди. Тому для стандартизації крему ректального з густим екстрактом коренеплодів моркви посівної і рутином доцільно розробити методику, яка б дозволяла визначити всю суму флавоноїдів, також і з рутином. З даних літератури відомо, що флавоноїди з алюмінію хлоридом утворюють забарвлені комплексні

сполуки, які можуть бути використані для кількісного визначення суми сполук цієї групи у перерахунку на конкретну маркерну речовину.

З метою вивчення можливості розроблення методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у складі крему ректального з густим екстрактом коренеплодів моркви посівної та рутином ми дослідили абсорбційні спектри комплексів алюмінію хлориду з рутином та спиртовим розчином гелю. З цією метою готували стандартний розчин рутину та розчин крему ректального, методика приготування наведена у розд. 2. Отримані розчини витримували 30 хв, після чого знімали абсорбційні спектри на спектрофотометрі Evolution 60S у видимому світлі в межах від 380 до 450 нм у кюветах з товщиною шару 10 мм для порівняння з відповідним контрольним розчином. Результати зображено на рис. 4.14.

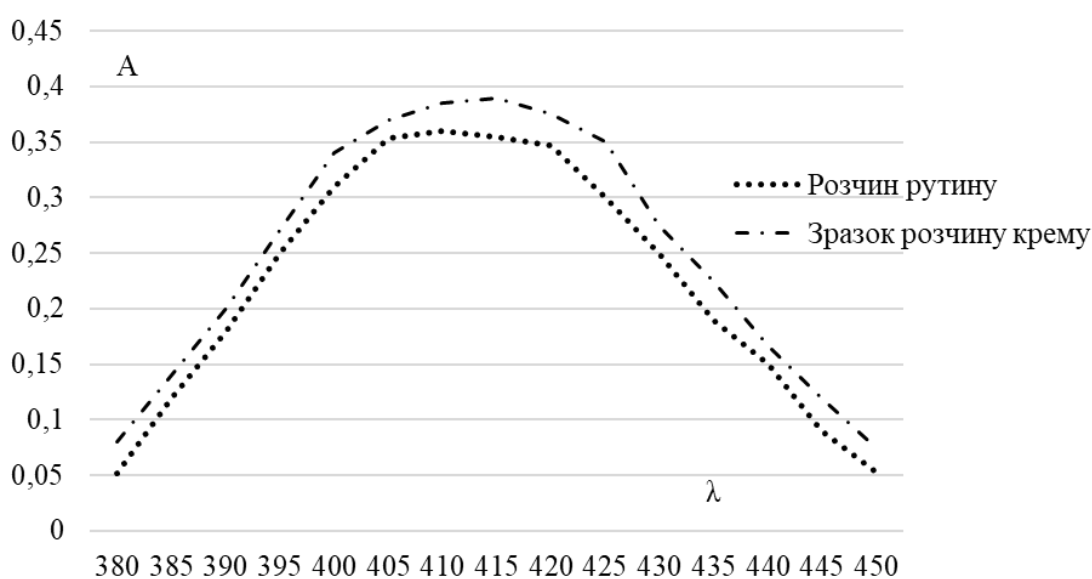


Рис. 4.14 Абсорбційні спектри комплексів рутину і суми флавоноїдів у складі досліджуваного гелю з алюмінію хлоридом

Як видно з даних рис. 4.13, абсорбційний спектр комплексу рутину з алюмінію хлоридом у концентрації рутину 0,04 мг/мл у ділянці від 380 до 450 нм є плавною лінією з широким максимумом, розташованим за довжини хвилі 409-410 нм, що характерно для глікозидів флавоноїдів. Абсорбційний спектр

комплексу флавоноїдів спиртового розчину гелю з алюмінію хлоридом за характером і розташуванням максимуму повністю відповідає спектрові комплексу стандартного зразка рутину. Цілковитий збіг характеру спектрів і положення максимуму свідчать про відсутність впливу допоміжних речовин на спектральні характеристики поглинання суми флавоноїдів і є передумовою розроблення спектрофотометричного методу кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Застосування спектральних методів для кількісного визначення речовин є можливим тільки за умови підпорядкування аналізованого розчину закону Бугера-Ламберта-Бера. Для перевірки підпорядкування будується графік залежності оптичної густини від концентрації розчину. Розчин підпорядковується закону тільки в тій ділянці, де графічна залежність є прямолінійною. Тому на наступному етапі проводили визначення меж концентрації розчину рутину, за яких світлопоглинання комплексів з алюмінію хлоридом підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера. З цією метою готували розчин рутину, як контрольний розчин використовували розчин, приготований аналогічно без додавання алюмінію хлориду. Оптичну густину отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм у кюветах з товщиною шару 1 см для порівняння з відповідним контрольним розчином. Отримані результати наведено в табл. 4.8 і на рис. 4.15.

Таблиця 4.8

Результати, отримані під час перевірки підпорядкування закономі Бугера-Ламберта-Бера світлопоглинання комплексів рутину з алюмінію хлоридом

	1	2	3	4	5	6	7
$V_{мл}$	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
$X, г \cdot 10^{-5}$	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0
A	0,098	0,271	0,367	0,464	0,550	0,648	0,739

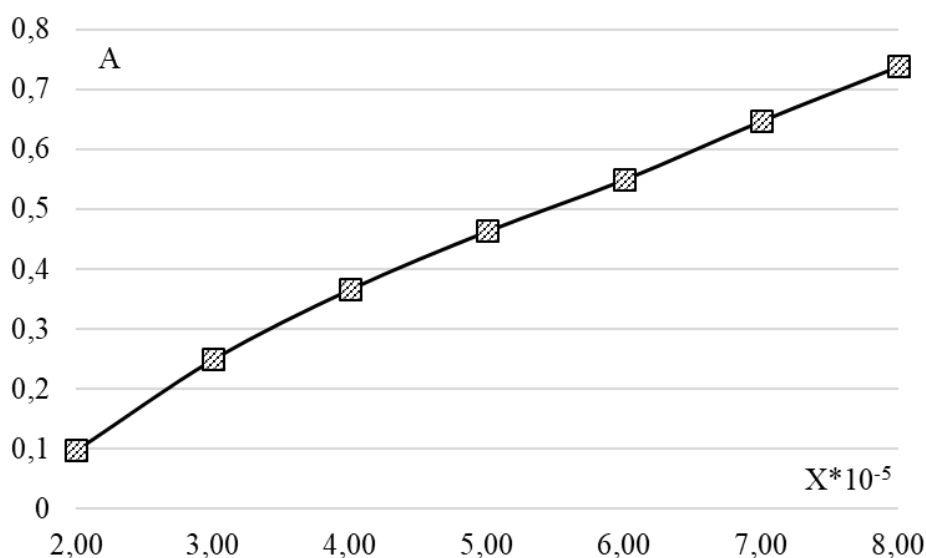


Рис. 4.15 Графік залежності оптичної густини комплексів рутину з алюмінію хлоридом за довжини хвилі 410 нм від кількості рутину в пробі

Як видно з наведених даних, градуовальний графік представлений прямою лінією в межах усього дослідженого діапазону від $2 \cdot 10^{-5}$ до $8 \cdot 10^{-5}$ г рутину в пробі.

Результати досліджень свідчать про можливість проведення кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у досліджуваному гелі методом спектрофотометрії за реакцією взаємодії з алюмінію хлоридом з подальшим визначенням за методом стандарту.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у досліджуваному зразку крему ректального проводили методом спектрофотометрії за реакцією взаємодії з алюмінію хлоридом з подальшим визначенням за методом стандарту. Пробопідготовку здійснювали за методикою, описаною у розд. 2, яка використовується під час проведення спектральних досліджень. Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину стандарту вимірювали на спектрофотометрі за довжини хвилі 410 нм проти відповідного контрольного розчину. Результати проведених досліджень у міліграмах в одному грамі гелю обчислювали за формулою, наведеною у розд. 2. Отримані результати наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Результати кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у досліджуваному зразку крему ректального

	1	2	3	4	5	6
$m_H, \text{Г}$	10,0506	10,0382	9,8734	9,7542	10,1156	10,0815
A	0,391	0,406	0,353	0,420	0,374	0,422
Xмг/г	20,16	20,95	18,53	22,32	19,14	21,71

Отримані результати було піддано статистичній обробці, результати якої наведено в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Метрологічні характеристики середнього результату

Знайдено рутину, мг/г	$X_{\text{ср.}}$, мг/г	S^2	S	$P_1, \%$	t(p,f)	$\Delta X_{\text{ср.}}$	$\epsilon_{\text{ср.}}, \%$
20,16	20,47	2,164	1,474	95	2,015	0,630	3,08
20,95							
18,53							
22,32							
19,14							
21,71							

Примітка: $X_{\text{ср.}}$, мг — середнє значення визначення; S^2 — дисперсія; S, — стандартне відхилення (окремого визначення); P — надійність; t(P,f) — критерій Стюдента; $\Delta X_{\text{ср.}}$ — довірчий інтервал середнього визначення; $\epsilon, \%$ — відносна невизначеність середнього визначення, %.

Отже, вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у проаналізованому модельному зразку гелю становить $(20,47 \pm 0,63)$ мг/г. Виходячи з такої кількості вважаємо доцільним регламентувати вміст допуском $\pm 10\%$.

4.5 Дослідження стабільності крему ректального

Стабільність — один з головних показників якості розроблених препаратів. Дослідження стабільності розробленого препарату під час зберігання допомагає визначити вплив факторів зовнішнього середовища, виду пакування на показники якості, що містяться у проєкті МКЯ, і термін зберігання. Для визначення стабільності необхідно встановити показники якості крему, що розробляється: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, значення рН тощо. Отримані результати наведено у табл. 4.11.

Термін придатності — важливий показник якості ЛЗ, час, протягом якого не спостерігаються зміни споживчих, фізико-хімічних та фармакологічних характеристик препарату. Його визначають експериментально шляхом періодичного оцінювання усіх закладених у МКЯ показників якості. Методики визначення показників та їх характеристики регламентуються вимогами ДФУ [120].

Термін придатності крему визначали шляхом вивчення отриманого препарату протягом 27 місяців за двох температурних режимів — $(5 \pm 3,0)$ і (25 ± 2) °С [169]. Як тара для «Карутин-крему» нами були обрані туби полімерні з мембраною, які забезпечують герметичність у процесі тривалого зберігання. Такі туби мають мембрану і латексне кільце в хвостовій частині, що забезпечує цілість туби. Вона не пропускає кисень повітря та УФ-промені і перешкоджає мікробній контамінації у процесі застосування. Тому крем зберігали в тубах полімерних з бушонами (ТУ У 25363020-01-98).

Таблиця 4.11

Специфікація крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем»

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Однорідна маса жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, однорідної консистенції	МКЯ п. 1., візуальний, органолептичний ДФУ, вид. 2
Ідентифікація Вміст каротиноїдів	ТШХ, пластинка із шаром силікагелю Р, рухома фаза: бензол Р – ацетон Р (25 : 1), проявник: 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти. На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися яскраво-синя пляма на жовтому тлі	МКЯ п. 2.1., ТШХ, ДФУ, вид. 2
Вміст поліфенольних сполук	Розчин крему ректального за результатом ціанідинової реакції має забарвлюватися у рожевий колір, за реакцією з етанольним розчином алюмінію хлориду – у жовтий колір, за реакцією з розчином плюмбуму ацетату має утворюватися осад жовто-коричневого кольору. ТШХ порівняно з ФСЗ ДФУ рутину Р. Рухома фаза: мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10 : 10 : 30 : 50). Виявлення: після обприскування розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р. На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися жовто-оранжева зона рутину	МКЯ п. 2.2., ТШХ, ДФУ, вид. 2
Однорідність	Однорідний за вмістом	МКЯ п. 3, ДФУ вид. 2, Т. 1
pH	Від 7,0 до 7,4	ДФУ, вид. 2, Т.1, п. 2.2.3
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^2 КУО/мл. Загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО/мл. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	За п. 7 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.8
Маса вмісту пакування	Маса вмісту кожного окремого пакування має бути від 52,5 до 47,5 г ($\pm 5\%$)	Відповідно до ДСТУ 64-492-85
Кількісне визначення суми каротиноїдів	Вміст суми каротиноїдів $X_{\text{МКГ}}$ у перерахунку на β -каротин не менше 0,078%	МКЯ, п. 3
суми флавоноїдів у перерахунку на рутин	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 1,84%	МКЯ, п. 3.1
Термін придатності	2 роки	

Відразу після отримання та кожні 6 місяців протягом 2 років і 3 місяців зберігання стабільність ЛЗ визначали за основними показниками якості, що зазначені в специфікації. Результати проведених досліджень наведено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Результати вивчення стабільності крему вагінального у процесі зберігання у тубах полімерних протягом 2-х років

Показник за проєктом МКЯ	Початок досліджу	Термін зберігання				
		6	12	18	224	27
За температури $(5 \pm 3)^{\circ}\text{C}$						
Зовнішній вигляд	Непрозорий, світло-жовтого кольору крем, без сторонніх домішок, зі специфічним запахом					
Однорідність	Однорідний за вмістом					
Колоїдна стабільність	Стабільний					
Термостабільність	Стабільний					
Ідентифікація каротиноїдів	На хроматограмі випробовуваного розчину спостерігаються яскраво-сині плями на жовтому тлі					
Визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин	За результатом ціанідинової реакції розчин крему забарвлюється у рожевий колір, за реакцією з етанольним розчином алюмінію хлориду – у жовтий колір, за реакцією з розчином плюмбуму ацетату утворюється осад жовто-коричневого кольору					
Кількісний вміст суми каротиноїдів не менше 0,078%	Вміст суми каротиноїдів має становити не менше 7,84 мкг в одному грамі гелю					
	9,842 ± 0,035	9,724 ± 0,034	9,763 ± 0,031	9,671 ± 0,032	9,791 ± 0,033	9,572 ± 0,032
Сума флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 1,84%	Вміст суми флавоноїдів має становити не менше 18,42 мг в одному грамі гелю					
	20,47 ± 0,63	20,46 ± 0,62	20,45 ± 0,61	20,46 ± 0,61	20,45 ± 0,62	20,45 ± 0,61
pH	7,0-7,4					
За температури $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$						
Зовнішній вигляд	Непрозорий, світло-жовтого кольору крем, без сторонніх домішок, зі специфічним запахом					
Однорідність	Однорідний за вмістом					
Колоїдна стабільність	Стабільний					

Термостабільність	Стабільний					
Ідентифікація каротиноїдів	Максимуми поглинання за довжин хвиль від 380 до 450 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину спостерігаються яскраво-сині плями на жовтому тлі					
Кількісний вміст суми каротиноїдів не менше 0,078%	Вміст суми каротиноїдів має становити не менше 7,84 мкг в одному грамі гелю					
	9,72 ± 0,035	9,71 ± 0,034	9,71 ± 0,031	9,72 ± 0,032	9,73 ± 0,033	9,72 ± 0,032
Сума флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 1,84%	Вміст суми флавоноїдів має становити не менше 18,4 мг в одному грамі гелю					
	20,46 ± 0,63	20,45 ± 0,62	20,46 ± 0,61	20,45 ± 0,61	20,46 ± 0,62	20,45 ± 0,61
pH	7,0-7,4					
Маса вмісту туби, г. Допустимі відхилення від номінальної маси ± 2,5 г (від 52,5 до 47,5 г)	51,08 ± 0,02	51,07 ± 0,02	52,3 ± 0,01	51,91 ± 0,02	51,04 ± 0,01	52,00 ± 0,01

Експериментальні дослідження стабільності крему ректального довели, що органолептичні та фізико-хімічні характеристики цього препарату не виходять за межі, закладені в специфікації, протягом 27 місяців зберігання за обох температурних режимів. За ступенем мікробної контамінації крем також відповідає вимогам ДФУ протягом всього терміну зберігання. Тобто проведені дослідження дозволили зробити висновок про стабільність розробленого ректального крему протягом 27 місяців і визначити його термін придатності та умови зберігання – 2 роки за температури, що не перевищує 25°C.

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано оптимальні технологічні режими емульгування для отримання крему ректального «Карутин-крем»: час – 30 хв, температура — 50-55⁰С, швидкість обертання ротора — 3000 об/хв.

2. Досліджено фізико-хімічні властивості розробленого препарату (осмотичні властивості, показники когезії, ступінь розтікання) порівняно з кремом ректальним «Прокто-глівенол крем». Доведено їх подібність.

3. Розроблено технологічний процес виготовлення крему під умовною назвою «Карутин-крем», який складається зі стадій приготування водної (суспензія рутину, SharoSENSE Plus 181, гліцерин) та олійної фаз (суміш ЕМППГ з олією кукурудзяною та емульгатором), емульгування, фасування у полімерні туби, пакування у пачки та групову тару. Визначено технологічні параметри його отримання.

4. Розроблено методики якісного і кількісного визначення рутину та каротиноїдів у складі крему методом ТШХ і спектрофотометрії. Визначено, що вміст суми каротиноїдів у препараті становить $(9,74 \pm 0,35)$ мкг/г, рутину — $(20,47 \pm 0,63)$ мг/г.

5. Розроблено специфікацію на крем ректальний, до якої внесено такі показники якості: ідентифікація вмісту каротиноїдів та поліфенольних сполук, кількісне визначення, однорідність, мікробіологічна чистота, рівень рН та маса вмісту пакування.

6. Доведено стабільність розробленого препарату протягом двох років зберігання за двох температурних режимів — $(5 \pm 3,0)$ і (25 ± 2) °С.

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Maslii Y.S., Herbina N.A. Study of the physico-chemical properties of rectal cream samples with carrot extract and rutin. News of Pharmacy. 2024. № 1 (107). P. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.136>

РОЗДІЛ 5

ФАРМАКОЛОГІЧІ ТА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМУ РЕКТАЛЬНОГО З ЕКСТРАКТОМ МОРКВИ ТА РУТИНОМ

5.1 Дослідження фармакологічної активності крему ректального з рутином та ЕМППГ

Дослідження фармакологічної активності крему ректального проводилося на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ на безпородних статевозрілих щурах. Тварини утримувалися у віварії НФаУ, що відповідало чинним правилам щодо пристроїв, обладнання та утримання віваріїв, в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря - 18-22°C, відносна вологість повітря - 50-65%, світловий режим - 12 годин день/ніч, у пластикових клітках з індивідуальною вентиляцією [166]. Стерилізацію приміщення за допомогою УФ-лампи здійснювали щоденно. Тварини мали вільний доступ до води (попередньо відстояна водопровідна вода з напувалок). Для годування тварин використовували гранульовані збалансовані комбікорми (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Доглядали за тваринами відповідно до стандартних операційних процедур Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ. Усі етапи дослідження проведені згідно з Директивою Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» [167].

Перед експериментом тварини пройшли акліматизацію протягом 7 діб. У період акліматизації проводили щоденний огляд кожної тварини (оцінювали поведінку та загальний фізичний стан), спостерігали за ними для виявлення можливих випадків захворюваності або смертності. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до чинних норм [138].

Під час проведення експериментів дотримувалися етичних норм і рекомендацій щодо гуманного ставлення до лабораторних тварин [167], які введені Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин,

використовуваних для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.), а також наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. і № 95 від 16.02.2009 р.

5.1.1 Вивчення фармакологічної активності на модифікованій моделі експериментального геморою

Дослідження фармакологічної активності проводили на 24 щурах самцях масою 200–220 г віком 3 місяці. Після акліматизації тварин рандомізували на 6 експериментальних груп по 8 тварин у кожній: групи негативного контролю (НК) та позитивного контролю (ПК) не отримували лікування (лише плацебо) і служили нормальним і позитивним контролем відповідно; тварини групи Д-100 отримували розроблений препарат у дозі 100 мг/кг, тварини групи Д-200 - у дозі 200 мг/кг, тварини групи Д-300 - у дозі 300 мг/кг. Усі групи отримували призначене лікування один раз на день протягом 5 днів після індукції геморою [169]. Дизайн дослідження наведено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Дизайн дослідження фармакологічної активності на модифікованій моделі експериментального геморою

Експериментальна група	Доза, мг/кг (за лікарською формою)	Кількість тварин у групі
НК	N/A	8
ПК	N/A	8
Зразок крему Д-100	100	8
Зразок крему Д-200	200	8
Зразок крему Д-300	300	8

Після нічного голодування тваринам вводили барвник синій Еванса в дозі 30 мг/кг ін'єкційно через хвостову вену за 30 хв до індукції геморою. Геморой викликали у тварин усіх груп, крім негативного контролю, шляхом застосування спеціального розчину кротонової олії (вода очищена, піридин, діетиловий ефір і 6% кротонової олії в діетиловому ефірі у співвідношенні 1 : 4 : 5 : 10). Ватні

тампони (діаметром 4 мм), змочені 100 мкл препарату кротонової олії, вставляли в анус (ректоанальна частина, 20 мм від анального отвору) усіх досліджуваних тварин і тримали протягом 10 секунд. Динамічний розвиток набряку спостерігався через 8 годин після застосування кротонової олії. Тварини груп негативного й позитивного контролю отримували відповідну маніпуляцію з водою очищеною замість препарату кротонової олії [170].

Через 24 години після індукування геморою тварини експериментальних груп починали отримувати лікування. Щодоби протягом 5 днів після відтворення модельної патології тваринам натщесерце одноразово вводили досліджуваний крем за допомогою аплікатора. Тварини груп негативного й позитивного контролю отримували відповідну кількість води очищеної (еквівалент 300 мкл/кг) в аналогічному режимі.

Через 24 години після останнього введення засобу здійснювали евтаназію тварин гуманним методом у CO₂-камері [167]. У тварин хірургічно видаляли та зважували фрагменти прямої кишки (20 мм завдовжки).

Кількісну оцінку індукованої кротоновою олією ексудації плазми в тканині прямої кишки щурів визначали шляхом устанавлення кількості барвника блакитного Еванса. Присутній у тканинах барвник синій Еванса екстрагували за допомогою 1 мл формаміду. Оптичну густину зразків реєстрували за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора MapLab Plus (BSI, Італія) за 620 нм і кількісно визначали за допомогою стандартної кривої концентрації барвника [170].

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної похибки середнього значення (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою параметричних методів аналізу (Tukey HSD test). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості $P < 0,05$. Статистична обробка проведена з використанням базового пакета програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [171]. Для визначення відношення «доза - активність» та встановлення дози ED₅₀ використовували модель 4-параметричної логістичної регресії за допомогою інструменту Quest Graph™ EC50 Calculator.

На тлі експериментального геморою у тварин значно збільшувалася проникність судинної стінки тканин ректоанальної зони навколо гемороїдальних вузлів. Екстравазація барвника синього Еванса, зв'язаного з альбуміном, у позасудинний простір у щурів у групі ПК була в 4,1 рази сильнішою, ніж в умовно здорових тварин у групі НК (табл. 5.2).

На тлі застосування крему з екстрактом моркви та рутином у дозі 100 мг/кг у тварин зберігалися візуальні ознаки патологічного стану прямої кишки, проте відмічалось вірогідне зменшення екстравазації синього Еванса в міжклітинний простір – на 27,7% порівняно з позитивним контролем (табл. 5.2).

П'ятиденне ректальне застосування тест-зразка в дозі 200 мг/кг приводило до зменшення кількості барвника синього Еванса, що вийшов в навколишні тканини, на 43,4% порівняно з аналогічним показником у групі ПК (табл. 5.2).

Найбільшу активність продемонструвала найвища доза тест-зразка – 300 мг/кг, яка сприяла значному зменшенню проникності судин ректоанальної зони піддослідних тварин, що виражалось в зменшенні вмісту барвника синього Еванса в уражених тканинах на 54,8% проти позитивного контролю (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Оцінка проникності судин ректоанальної зони щурів з експериментальним гемороєм ($M \pm SEM$, $n = 8$)

Експериментальні групи	Концентрація барвника синього Еванса в тканинах ректоанальної зони щурів, мкг/мг
НК	$0,041 \pm 0,003$
ПК	$0,166 \pm 0,011$, $p = 0,0010$
Зразок крему Д-100	$0,120 \pm 0,010$, $p = 0,0010$, $*p = 0,0039$
Зразок крему Д-200	$0,094 \pm 0,009$, $p = 0,0010$, $*p = 0,0010$
Зразок крему Д-300	$0,075 \pm 0,007$, $p = 0,0441$, $*p = 0,0010$

Примітка: p – рівень статистичної значущості відмінностей відносно відповідного значення в групі негативного контролю (НК), Tukey HSD test; $*p$ – рівень статистичної значущості відмінностей відносно відповідного значення в групі позитивного контролю (ПК), Tukey HSD test.

Згідно з отриманими результатами очевидно, що засіб виявляє дозозалежний ефект, який має лінійний характер. Враховуючи те, що всі досліджувані дози виявляли статистично значущі відмінності параметра відгуку від аналогічних значень у групах НК та ПК, еквіваленти ступенів активності цих груп можна умовно прийняти за 100 та 0% відповідно, якби експериментальні дози відповідали питомим значенням параметра відгуку.

Ступінь активності застосованих доз визначали за формулою:

$$\Phi_A = \frac{\Delta C_K - \Delta C_D}{\Delta C_K} \cdot 100\% \quad , \text{ де}$$

Φ_A – фармакологічна активність, %;

ΔC_K – середня різниця концентрації барвника між ПК та НК;

ΔV_D – середня різниця концентрації барвника між ТЗ-Д та НК.

Отже, за вищенаведеним, активність крему з екстрактом моркви та рутином у дозах 100, 200 та 300 мг/кг склала 36,8, 57,6 та 72,8% відповідно.

Оскільки з-поміж діапазону досліджуваних доз не було отримано значень близьких до 0 та 100%, для розрахунку теоретичної ED_{50} використовували модель 4-параметричної логістичної регресії. Слід зазначити, що прогноз теоретичної дози є наближеним до реальної лише на відрізку від мінімальної до максимальної емпірично отриманої дози. Проте з отриманих даних очевидно, що питома ED_{50} лежить у межах цього відрізка між дозами 100 та 200 мг/кг. Графічне відображення залежності «доза -активність» наведено на рис. 5.1. Формула 5.1 описує залежність «доза -активність».

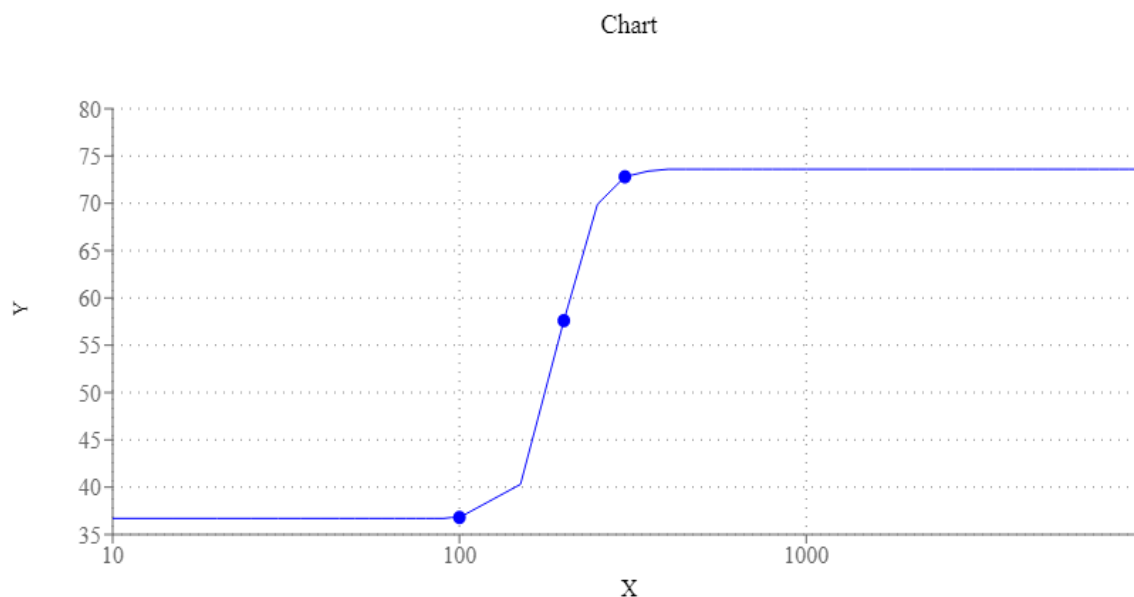


Рис. 5.1. Графік залежності «доза - активність» крему під умовною назвою «Карутин-крем», 4PL.

$$Y = \text{Min} + \frac{\text{Max} - \text{Min}}{1 + \left(\frac{X}{\text{EC}_{50}} \right)^{\text{Hill coefficient}}} \quad (5.1)$$

Отже, розрахункова ED₅₀ крему з екстрактом моркви та рутином за параметром відгуку зменшення проникності судин ректоанальної зони дорівнює 193,9 мг/кг.

5.1.2 Вивчення ранозагоювальної активності крему ректального

Ранозагоювальну активність вивчали на моделі повношарової трафаретної рани [170]. Дослідження проведено на 24 щурах самцях масою 200–240 г віком 3-3,5 місяці.

Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри, у наркотизованих тварин (тіопентал, 40 мг/кг), для чого вирізали шкіру за допомогою хірургічних ножиць, пінцета і трафарета. Відповідно до гуманного поводження з тваринами [167] у нашому досліді трафаретні рани були виконані розміром 1 x 1 см² (100 мм²).

Шкіру та інструменти обробляли 96 % розчином етилового спирту. Після хірургічного втручання рану обробляли 3 % розчином перекису водню. На другу добу після моделювання трафаретних ран тварин рандомізували за групами за величиною площі ран і розпочинали лікування. З метою визначення впливу рутину на ранозагоювальну активність крему досліджували також зразок, що містив лише ЕМППГ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Дизайн дослідження ранозагоювальної активності зразка крему
ректального**

Експериментальна група	Кількість тварин у групі
ПК	6
Супозиторії «Гемороль» (РЗ)	6
Крем з ЕМППГ (ТЗ)	6
Крем з ЕМППГ та рутином (ТЗ+Р)	6

Досліджувані препарати наносили щодоби один раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі 20 мг/см² (без втирання) до повного загоєння. Як препарат порівняння використано зареєстровані в Україні за аналогічним показанням до застосування (лікування геморою) супозиторії «Гемороль», діючою речовиною яких також є екстракти з рослинної сировини (АТ «Гербаполь») [121]. Для нанесення референтного зразка на пошкоджену ділянку використовували розплавлену на водяній бані супозиторну масу до температури 37,7-38,0 °С.

Основними показниками верифікації вираженості ранозагоювальної дії препаратів були зміни площі трафаретних ран (S, мм²), коефіцієнт швидкості загоєння і відсоток щурів із загоєними ранами порівняно з контрольною групою. Ефективність препаратів вивчали у динаміці – на 1, 4, 7, 10 й кожну наступну добу лікування до повного загоєння. Спостереження за тваринами проводили до повного рубцювання ран. Характер загоєння ран оцінювали за наявності набряку

та гіперемії у динаміці. Площу вимірювали за методом Л. Н. Попової [168], прикладаючи до рани прозорий трафаретний міліметровий папір і вираховували площу ран (у мм²). Розраховували кількісний відсоток тварин з повною епіталізацією рани на поточну добу вимірювання.

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної похибки середнього значення (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою непараметричних методів аналізу (U-тест Манна-Уїтні) та альтернативних методів (кутове перетворення за Фішером ϕ). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості $P < 0,05$. Статистична обробка проведена з використанням базового пакета програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [170].

Через добу після відтворення трафаретних ран тварин рандомізували за групами за мінімізацією площі ранового дефекту, який був у межах 98-112 мм² індивідуальних значень. Процес загоєння рани завжди супроводжується природною запальною реакцією (гіперемією та набряком), яка в нормі спостерігається протягом декількох днів. У всіх тварин дослідних груп спостерігали гіперемію та набряк. Макроскопічні ознаки запалення з часом поступово зменшувалися, у подальшому спостерігали епітелізацію рани. Візуальних ознак приєднання інфекційного процесу в жодній оперованій тварини не спостерігали. Повне загоєння трафаретних ран у всіх тварин у групі позитивного контролю спостерігали на 20 добу дослідження.

У тварин, яких лікували дослідними зразками, вираженість клінічних ознак запального процесу була меншою, а час, необхідний для повного загоєння, істотно зменшувався. Виражене зменшення площі ранової поверхні спостерігалось вже на четверту добу дослідження у кожній з досліджуваних груп, відмічалось зменшення гіперемії та набряку, активного відокремлення ексудату не спостерігалось. Тварини були активними, мали задовільний апетит. Аналіз планіметричних показників (табл. 5.4) показав, що на 4 добу лікування площа ран зменшилася у групі тварин, яким наносили супозиторну масу «Гемороль» на 21,46 %, у групі, яку лікували кремом з екстрактом моркви, – на

18,53 %, у групі, де використовували крем з екстрактом моркви та рутином, – на 23,93 % (табл. 5.4). У всіх досліджуваних групах площа рани була вірогідно менша за аналогічний показник у групі позитивного контролю.

На 7-му добу спостереження вираженість репарації зростала, про що свідчило зменшення площі ранової поверхні в групі препарату порівняння на 32,75 %, у групі ТЗ – на 30,03 %, у групі ТЗ+Р – на 38,67% (табл. 5.4). Середні значення ранової поверхні в зазначених групах були статистично менші за аналогічний показник в групі ПК ($p < 0,05$), де на сьому добу рубцювання складало лише 18,61 %.

На 10-ту добу дослідження тенденція збільшення швидкості загоювання зберігалася – у досліджуваних групах середня площа рани була істотно менша, ніж у групі ПК ($p < 0,05$). Водночас на тлі застосування референтного засобу загоєння складало 40,86 % від вихідної площі, а за умов використання тест зразків на 42,01 та 51,03 % у групах ТЗ і ТЗ+Р відповідно (табл. 5.4). Аналогічно поступова епітелізація ран у дослідних групах проходила значно швидше, ніж у групі ПК, що спостерігалось також протягом наступних діб експерименту.

На 13-ту добу в групі де використовували крем з екстрактом моркви та рутином були помічені перші тварини з повною епітелізацією рани, кількість тварин з повністю загоєною раною на добу спостереження вірогідно перевищувала аналогічний показник в усіх інших групах тварин ($p < 0,05$), що свідчить про більшу швидкість репарації в цій групі. На 14-ту добу дослідження кількість тварин з репарованою раною вірогідно перевищувала аналогічний показник у групах ПК та РЗ. Досягнення повної епітелізації у 100% тварин також відбувалося у групі ТЗ+Р швидше, ніж в інших, на 17-ту добу дослідження. Повна епітелізація у всіх тварин у групах РЗ та ТЗ відмічалася на 18-ту добу.

Таблиця 5.4

Динаміка планіметричних показників у щурів з трафаретними ранами під час лікування тест-зразками крему з екстрактом моркви і препаратом порівняння, n = 6, (M ± SEM)

Доба експерименту	Показники	Позитивний контроль	Супозиції «Гемороль»	Крем з екстрактом моркви	Крем з екстрактом моркви і рутином
1 доба (вихідні дані)	S, мм ²	105,667 ± 2,108	104,833 ± 1,740	104,333 ± 1,430	105,167 ± 1,641
4 доба	S, мм ²	93,833 ± 1,887	82,333 ± 1,764*	85,000 ± 2,098*	80,000 ± 2,556*
7 доба	S, мм ²	86,000 ± 1,949	70,500 ± 1,708*	73,000 ± 2,989*	64,500 ± 3,775*
10 доба	S, мм ²	78,167 ± 2,414	62,000 ± 2,633*	60,500 ± 4,217*	51,500 ± 5,156*
11 доба	S, мм ²	68,500 ± 3,713	51,667 ± 2,275*	47,167 ± 4,468*	39,833 ± 5,498*
12 доба	S, мм ²	60,833 ± 4,498	39,833 ± 3,250*	34,667 ± 5,031*	27,333 ± 7,868*
13 доба	S, мм ²	53,167 ± 4,331	27,167 ± 3,535*	22,333 ± 5,743*	15,667 ± 6,702*
	n тварин з рубцями	0/6	0/6	0/6	2/6**/**/#
14 доба	S, мм ²	44,667 ± 4,372	16,667 ± 4,224*	11,833 ± 5,244*	9,000 ± 4,719*
	n тварин з рубцями	0/6	0/6	1/6	3/6**/**
15 доба	S, мм ²	35,167 ± 3,410	6,667 ± 4,349*	6,000 ± 4,590*	3,667 ± 2,940*
	n тварин з рубцями	0/6	2/6*	4/6*	4/6*
16 доба	S, мм ²	24,000 ± 2,898	3,333 ± 3,333*	2,000 ± 2,000*	1,000 ± 1,000*
	n тварин з рубцями	0/6	5/6*	5/6*	5/6*
17 доба	S, мм ²	12,333 ± 3,263	1,333 ± 1,333*	0,333 ± 0,333*	0,000 ± 0,000*
	n тварин з рубцями	0/6	5/6*	5/6*	6/6*
18 доба	S, мм ²	4,667 ± 1,856	0,000 ± 0,000*	0,000 ± 0,000*	-
	n тварин з рубцями	2/6	6/6*	6/6*	-
19 доба	S, мм ²	0,667 ± 0,667	-	-	-
	n тварин з рубцями	5/6	-	-	-
20 доба	S, мм ²	0,000 ± 0,000	-	-	-
	n тварин з рубцями	6/6	-	-	-

Примітка: * – відмінності вірогідні відносно групи позитивного контролю ПК (p < 0,05); ** – відмінності вірогідні відносно групи препарату порівняння РЗ (p < 0,05); # – відмінності вірогідні відносно групи тест-зразка ТЗ (p < 0,05).

5.2 Вивчення мікробіологічної чистоти розробленого препарату

Одним з обов'язкових фармакопейних показників якості ЛЗ є ступінь їх мікробної чистоти. Також цей показник рекомендовано до випробування «СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності: Стандартизація фармацевтичної продукції. Том 1» на етапі аналізу даних, отриманих на етапах планування та розроблення, якщо діючі речовини здатні підтримувати життєздатність і ріст мікроорганізмів. Дотримання вимог цього параметра сприяє підвищенню стабільності ЛЗ упродовж тривалого зберігання і підвищенню безпеки. Випробуванню на мікробіологічну чистоту підлягають лікарські препарати, що не стерилізуються у процесі виробництва. Водночас встановлюють відповідність нормам, що обмежують мікробну контамінацію [172].

Тому наступним завданням була оцінка мікробіологічної чистоти розробленого ректального крему з екстрактом моркви та рутином. Досліджувалися зразки крему, які були розфасовані в поліетиленові туби із захисною мембраною і латексним кільцем. Визначення показника мікробіологічної чистоти проводили як безпосередньо після виготовлення ЛЗ, так і в процесі його зберігання: природних умовах (на момент дослідження ЛЗ зберігався протягом 2 років), за двох температурних режимів – $(3 \pm 5) ^\circ\text{C}$, $(18 \pm 25) ^\circ\text{C}$ і відносної вологості $(60 \pm 5) \%$. Випробування проводили методом прямого висівання, маса зразка складала 10 г, розведення 1 : 10. Оцінка ступеня мікробного забруднення препарату проводилася за визначенням загального числа бактерій і грибів та відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Отримані результати. У досліджуваних зразках ректального крему не було виявлено бактерій родини *Enterobacteriaceae* (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Результати дослідження розробленого крему на мікробіологічну чистоту

Умови і термін зберігання	№ зразка	Ректальний крем			
		Загальна кількість			
		ТАМС	ТУМС	St. aureus	Ps. aeruginosa
1 доба	1	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні
2. Зберігання 27 міс.					
за 18–25 °С	2а	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні
за 3–5 °С	2б	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні

Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищувала $2 \cdot 10^1$, грибів - 8. Отримані результати дозволяють зробити висновок про відповідність мікробіологічної чистоти 3 категорії за вимогами ДФУ (готові ЛЗ для орального застосування і ректального введення), оскільки в 1 г препарату виявлено не більше 10^2 бактерій, 10^1 грибів, ентеробактерії і стафілококи відсутні.

Отже, у результаті визначення мікробіологічної чистоти встановлено, що загальне число життєздатних мікроорганізмів (ТАМС) не перевищує 10^2 КУО/мл, загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) не перевищує 10^1 . Тобто отримані результати випробування відповідають вимогам ДФУ до ректальних засобів за показником «Мікробіологічна чистота».

Висновки до розділу 5

1. Проведено дослідження специфічної фармакологічної активності крему під умовною назвою «Карутин-крем» на моделі експериментального геморою. Отримані дані продемонстрували наявність терапевтичного ефекту крему, що був здатний зменшувати проникність судин у ректоанальній зоні щурів з експериментальним гемороєм. Також встановлено наявність дозозалежного ефекту досліджуваного препарату стосовно цього виду активності.

2. Отримані дані позитивної динаміки планіметричних показників на моделі трафаретних ран у щурів продемонстрували наявність ранозагоювальної дії досліджуваних зразків та референтного засобу. Однак застосування зразка крему, що містив ГЕМП та рутин, для лікування трафаретної рани сприяло швидшому загоєнню, що під час клінічного застосування може сприяти зниженню ризику інфікування і розповсюдження інфекції та зменшенню площі ранового дефекту.

3. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено, що крем ректальний за ступенем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ до ректальних засобів за показником «Мікробіологічна чистота».

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Аль Саясneh М., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження мікробіологічної чистоти ректального крему з екстрактом моркви та рутином. Запорізький фармацевтичний форум-2023: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.). м. Запоріжжя, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. 2023. 5 с.

2. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2023. №2 (42). P. 20–28. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277562

ВИСНОВКИ

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію та розроблено методики контролю якості крему ректального з ЕМПГ і рутином для лікування геморою.

1. Проаналізовано дані сучасної літератури щодо етіопатогенетичних аспектів геморою та його ефективного лікування. Визначено, що комбінація діючих речовин природного походження забезпечує широкий спектр фармакологічної активності та безпеку застосування. Такими речовинами є БАР, ЕМПГ та рутин, які виявляють антиоксидантну, протизапальну, мембраностабілізуювальну, ранозагоювальну активність.

2. За результатами маркетингових досліджень українського фармацевтичного ринку препаратів, що застосовуються для лікування захворювань аноректальної зони, встановлено, що він залишається імпортозалежним і має тенденцію до зростання як у динаміці обсягів збуту, так і у структурі асортименту для вітчизняних виробників, що свідчить про актуальність створення нового МЛЗ для лікування геморою.

3. Досліджено фізико-хімічні властивості ЕМПГ та рутину, визначено оптимальні шляхи їх уведення до складу ЛЗ. ЕМПГ додавали до олійної фази, рутин – до водної. За результатами біофармацевтичних, структурно-механічних, текстурних, мікробіологічних досліджень обрано: тип основи – емульсійна І роду; склад та співвідношення ПАР – цетостеариловий спирт та стеаринова кислота; склад олійної фази – олія кукурудзяна та масло вазелінове; вміст ГНР гліцерину – 10% та консерванта SharoSENSE Plus 181 у концентрації 0,5%.

4. Досліджено фізико-хімічні властивості розробленого препарату (осмотичні властивості, показники когезії, ступінь розтікання) порівняно з кремом ректальним «Прокто-глівенол крем». Доведено, що обидва препарати мають практично однакову кінетику поглинання буферного розчину – кількість абсорбованої рідини становила 25–29 %; динамічна в'язкість вище 30 Па·с свідчить про високу когезійну міцність емульсійних систем; здатність до розтікання забезпечує рівномірний розподіл препарату слизовою оболонкою.

5. На підставі технологічних досліджень обґрунтовано оптимальні технологічні режими емульгування для отримання крему ректального під умовною назвою «Карутин-крем»: час – 30 хв, температура – 50-55⁰С, швидкість обертання ротора – 3000 об/хв. Розроблено технологію отримання крему ректального з ЕМППГ та рутином, визначено постадійні контрольовані параметри.

6. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у складі препарату. Ідентифікацію каротиноїдів та флавоноїдів запропоновано проводити з використанням ТШХ-аналізу, кількісне визначення – спектрофотометрично. Установлено, що вміст суми каротиноїдів у препараті в перерахунку на β-каротин становить $(9,74 \pm 0,35)$ мкг/г, суми флаваноїдів у перерахунку на рутин – $(20,47 \pm 0,63)$ мг/г.

7. Розроблено специфікацію на крем ректальний крем, яка містить: ідентифікацію та кількісне визначення АФІ, однорідність, мікробіологічну чистоту, рівень рН та масу вмісту упаковки. Доведено стабільність розробленого препарату протягом двох років зберігання за двох температурних режимів – (5 ± 3) і (25 ± 2) °С.

8. Фармакологічними дослідженнями на моделях експериментального геморою і трафаретних ран у щурів доведено наявність специфічної активності розробленого препарату.

9. Фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України фармацевтичного (медичного) профілю, технологію апробовано в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», м. Харків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дубровін В. О., Семенів І. М., Супрун В. П. Геморой як проблема сучасної гастроентерології. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. Т. 27, № 4. С. 34-38.
2. Sandler R. S., Peery A. F. Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 8–15.
3. Сучасні принципи діагностики і лікування геморою : метод. рек. / М. П. Захараш та ін. – Київ : Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 23 с.
4. Національні рекомендації асоціації колопроктологів України щодо ведення пацієнтів із гемороєм, адаптовані до Рекомендацій Європейського товариства колопроктологів (ESCP) / М. П. Захараш та ін. *Клінічна хірургія*. 2020. № 87 (7-8). С. 89-104.
5. Соломчак П. В. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний геморой : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 / ІФНМУ. Івано-Франківськ, 2020. 150 с.
6. Muldoon R. Review of American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *JAMA Surgery*. 2020. Vol. 155 (8). P. 773-774.
7. Комплексне лікування хворих з хронічним гемороєм та гострими запальними процесами аноректальної зони / П. В. Соломчак та ін. *Art of Medicine*. 2020. № 2 (14). С. 82-85.
8. Порівняльна характеристика різних методик лікування хронічного ускладненого геморою / А. В. Макуха та ін. *Загальна та невідкладна хірургія*. 2021. № 2 (107). С. 36-42.
9. Захворювання прямої кишки: геморой, анальна тріщина, випадіння прямої кишки : метод. рек. для студ. старш. курсів мед. ун-тів, інтернів, слухачів циклу «Спеціалізація, ПАЦ, ТУ зі спеціальності «Проктологія» / Ю. С.

Лозинський та ін. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2019. 18 с.

10. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of Gastroenterology*. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 264-272.

11. De Marco S., Tiso D. Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. *Frontiers in Surgery*. 2021. Vol. 8. P. 1-5.

12. Особливості епідеміології та клінічного перебігу геморою / О. Є. Доброхотов та ін. *Український медичний часопис*. 2022. № 3. С. 20-24.

13. Elsey E., McGeehan J., Stahlfeld K. The Diagnosis and Management of Hemorrhoids. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 63 (1). P. 53-64.

14. Mott T., Latimer K., Chad E. Hemorrhoids: diagnosis and treatment options. *American Family Physician*. 2018. Vol. 97 (3). P. 172–179.

15. 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.

16. Настанова 00202. Геморой / Matti V. Kairaluoma. *Duodecim Medical Publications Ltd B*, 2017. 7 с.

17. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, No. 31. P. 9245–9252.

18. Особливості лікування рецидивних гемороїдальних кровотеч / В. М. Балабан та ін. *Український журнал колопроктології*. 2021. № 2. С. 52-57.

19. Коваленко О. В. Сучасні підходи до діагностики та лікування геморою. *Український журнал хірургії*. 2018. № 2. С. 74-80.

20. Management of haemorrhoids: protocol of an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / M. Chen et al. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10 (3). P. 1-6.

21. 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.

22. Геморой: нові можливості консервативної терапії / В. І. Базалій та ін. *Здоров'я України*. 2018. № 3. С. 30-32.

23. Вінничук М. С. Анальна тріщина: сучасні аспекти етіології та лікування. *Збірник наукових праць Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика*. 2019. Т. 43. С. 62-67.

24. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of hemorrhoids / B. R. Davis et al. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2018. Vol. 61 (3). P. 284-292.

25. Сідорук С. С. Клінічна діагностика та вибір хірургічного методу лікування пацієнтів з хронічним гемороєм III-IV ступеня : дис. ... д-ра філософії : 222 / ІФНМУ. Івано-Франківськ, 2021. 166 с.

26. Хірургічне лікування хворих на геморої: стандарти та новітні технології / І. В. Гаращук та ін. *Світ медицини та біології*. 2020. Т. 4, № 72. С. 68-74.

27. Ноєс А. Д. Оптимізація хірургічного лікування хронічного геморою та анальної тріщини з використанням трансанальної гемороїдальної деартеріалізації : дис. ... д-ра філософії : 14.01.03 / НУОЗУ імені П. Л. Шупика. Київ, 2023. 216 с.

28. Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial / A. J. Watson et al. *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10058). P. 2375-2385.

29. Management of hemorrhoidal disease: new generation of oral and topical treatments / C. Ratto et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. № 24. P. 9645-9649.

30. Potential combination topical therapy of anal fissure: development, evaluation, and clinical study / A. E. Salem et al. *Drug Delivery*. 2018. Vol. 25 (1). P. 1672–1682.

31. Розвиток методів діагностики та лікування хворих з анальною тріщиною / О. О. Котюк та ін. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 1, Т. 91. С. 95-100.

32. Hemorrhoid banding: a cost-effectiveness analysis / Coughlin O. P. et al. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019. Vol. 62 (9). P. 1085-1094.

33. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease / G. Gallo et al. *Techniques in Coloproctology*. 2020. Vol. 24 (2). P. 145-164.

34. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure / R. L. Nelson et al. *Techniques in Coloproctology*. 2017. Vol. 21 (8). P. 605–625.

35. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders / A. Wald et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 116 (10). P. 1987-2008.

36. Dalton R., Jafferbhoy S., Chenoy R. Management of chronic anal fissures: systematic review and meta-analysis. *Techniques in Coloproctology*. 2019. Vol. 23(9). P. 869-877.

37. Wald A., Bharucha A.E., Cosman B.C., Whitehead W.E. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014. Vol. 109 (8). P. 1141–1157.

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

39. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer / Al Sayasneh Mohammad et al. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. Vol. 8 No. 4. P. 46-58.

40. Стахорська М. О. Фармакологічне дослідження крему комбінованого складу для лікування проктологічних захворювань : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / НФаУ. Харків, 2020. 233 с.

41. Cengiz T. B., Gorgun E. Hemorrhoids: a range of treatments. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019. Vol. 86, No. 9. P. 612-620.

42. Борко Є. А. Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином : дис. ... д-ра філософії : 226 / НФаУ. Харків, 2023. 273 с.

43. Şurlin V., Scurtu S. Conservative treatment for anal fissure – for how long? – review of the literature and personal experience. *Medicine and biology*. 2019. Vol. 21 (1). P. 7–11.

44. Topical application of 0.2% glyceryl trinitrate ointment for pain relief after open diathermy haemorrhoidectomy: results of a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / O. M. Aboumarzouk et al. *Colorectal Disease*. 2019. Vol. 21 (6). P. 657-662.

45. Carapeti E. A., Kamm M. A., Phillips R. K. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000. Vol. 43 (10). P. 1359–1362.

46. Анестезіологія та інтенсивна терапія : підручник / Ф.С. Глумчер та ін.; за ред. Ф.С. Глумчера. К. : ВСВ «Медицина». 2019. 360 с.

47. Місцеві анестетики: механізм дії, токсичні реакції та їх профілактика / Ю. Л. Кучин та ін. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасва*. 2011. Т. 12, № 2. С. 33–47.

48. Cherobin A., Tavares G. Safety of local anesthetics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020. Vol. 95 (1). P. 82–90.

49. 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.

50. Havlickova B. Topical corticosteroid therapy in proctology indications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010. Vol. 31. P. 19–32.

51. 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.

52. Hnatek L. Therapeutic potential of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) of diosmin and hesperidin in treatment chronic venous disorder. *Vnitřní lékařství*. 2015. Vol. 61(9). P. 807–814.

53. Russo R., Chandradhara D., De Tommasi N. Comparative bioavailability of two diosmin formulations after oral administration to healthy volunteers. *Molecules*. 2018. Vol. 23 (2174). P. 1-9.

54. 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.

55. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin / Y. Borko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). С. 14–21.

56. Вивчення текстурних та фармакологічних властивостей нового ректального лікарського засобу / О. А. Рубан та ін. *Український журнал військової медицини*. 2023. № 1, Т.4. С. 174–181.

57. Перспективні наукові розробки національного фармацевтичного університету. Лікарські засоби : довідник. Харків: НФаУ, 2021. 122 с. Серія «Наука».

58. Дуюн І. Ф. Фармакогностичне дослідження деревію пагорбового і деревію подового та отримання субстанцій на їх основі : дис. ... д-ра філософії : 226 / ЗДМУ. Запоріжжя, 2021. 247 с.

59. Бородін В. В., Хохленкова Н. В. Перспективи створення гелю з рослинними екстрактами для лікування геморою. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 29-30.

60. Здерко Н. П. Розроблення фармацевтичної композиції протизапальної дії на основі рослинної сировини *Cichorium intybus* : дис. ... д-ра філософії : 226 / КНУТД. Київ, 2023. 205 с.

61. 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. Харків : НФаУ, 2021. С. 509-512.

62. Бородін В. В., Буряк М. В., Хохленкова Н. В. Обґрунтування складу мазі для лікування геморою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2019. Вип. 6. С. 93.

63. Зінченко М. Р., Рухмакова О. А. Дослідження осмотичних властивостей мазі для лікування гострого геморою. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 192-193.

64. Безчаснюк О. М. Розробка та дослідження гелів для застосування у проктології. *Управління якістю в фармації*: матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 трав. 2017 р. Харків, 2017. С. 28.

65. Дослідження перспективності використання плодів моркви дикої як джерела нових комплексів біологічно активних речовин / Н. Є. Стадницька та ін. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка» серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2014. № 787. С. 243-248.

66. Рокунь Д.-М. В. Фармакогностичне вивчення моркви посівної (*Daucus carota L. var. sativus*) : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / НФаУ. Харків, 2018. 190 с.

67. The study of *Daucus Carota* subsp. *Sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties / О. А. Kyslychenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. 9 (6). P. 307-312.

68. Пацюк Д.-М. В., Журавель І. О., Кисличенко О. А., Горяча Л. М. Засіб з антибактеріальною та протигрибковою активністю з моркви посівно : патент на корисну модель UA 12067, № заявки u 201705682; заявл. 09.06.2017; опубл. 10.11.2017, бюл. № 21.

69. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підруч. для студентів вищ. навч. закл. Вид. 5-е. Вінниця: Нова Книга, 2019. 535 с.

70. Зуйкіна Є. В. Експериментальне обґрунтування використання емульсійних основ в екстемпоральних м'яких лікарських засобах : дис. ... д-ра філософії : 226 / НФаУ. Харків, 2021. 264 с.

71. Алейник С. Л, Полова Ж. М. Вимоги до якості супозиторіїв як лікарської форми відповідно до світових фармакопей. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 123-130.

72. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

73. Блажко І. В. Дослідження ринку м'яких лікарських форм промислового та екстемпорального виготовлення : магістер. робота : 226 / ТНМУ імені І. Я. Горбачевського. Тернопіль, 2021. 71 с.

74. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін., за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. Вид. 2-ге. Х. НФаУ: Новий Світ 2000. 2019. 526 с.

75. Фармацевтична технологія : навч. посіб. / О. В. Мазулін та ін. Запоріжжя: ЗДМУ. 2018. 81 с.

76. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R. C. Rowe et al. London—Chicago. 2009. 22 p.

77. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закладів. Харків, 2010. 600 с.

78. Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances / M. A. Maqbool et al. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. Vol. 7. P. 882-893.

79. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

80. Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies: PE 010–1 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co–operation Scheme (PIC/S). 2006. Geneva. 2006. 52 p.

81. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th ed. / R. J. Lewis (Ed.). New York. 2004. 32 p.

82. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 148-183.

83. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів / Р. С. Коритнюк та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38-42.

84. Targeted Drug Delivery: Trends and Perspectives / S. Ashique et al. *Current drug delivery*. 2021. Vol. 18 (10). P. 1435–1455.

85. 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.

86. Kale S. N., Sharada L. D. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2017. Vol. 8 (1). P. 39.

87. 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.

88. Recent advances in novel semisolid dosage forms: An overview / P. Patel et al. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 2 (1). P. 9-14.

89. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52-57.

90. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.6:2004. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. Київ: Моріон, 2004. 12 с. Режим доступу: [https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-](https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-6-2004/)

[uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-6-2004/](https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-6-2004/)

91. 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.

92. Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Явища тиксотропії та реопексії при дослідженні структурно-механічних властивостей м'яких лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: зб. наук. пр. Х.: НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 168–170.*

93. Пелех-Бондарук І. Р. Розробка складу, технології та дослідження емульсійних засобів з допоміжними речовинами мікробного походження для застосування у дерматології : дис. ... д-ра філософії : 226 / ЛНМУ імені Данила Галицького. Львів, 2023. 170 с.

94. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system / S. Mansuri et al. *Reactive and Functional Polymers*. 2016. Vol. 100. P. 151-172.

95. Guide to Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments : PE 010–2 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co–operation Scheme (PIC/S). Geneva. 2008. 46 p.

96. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ. 2011. Режим доступу: [https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-](https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/)
[uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/](https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/)

97. Ярема О. І., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабал та настойкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 50-56.

98. Допоміжні речовини у розробці лікарських засобів: фармакологічні, фармацевтичні та технологічні аспекти / Д. С. Савченко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2011. Т. 13, № 5. С. 122-129.

99. Репарон Гербал [Електронний ресурс]. *Компендіум*. Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/361002/> (дата звернення 20.06.2023). Назва з екрана.

100. Прокто-Глівенол [Електронний ресурс]. *Компендіум*. Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/557227/327104/> (дата звернення 20.06.2023). Назва з екрана.

101. Халавка М. В. Розробка мазі з екстрактом солодки для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2015. 190 с.

102. Ярема О. І., Федоровська М. І. Розробка складу емульсійної основи при створенні лікарського косметичного засобу для застосування при андрогенній алопеції. *Вісник фармації*. 2014. № 2 (78). С. 15-19.

103. Кашуницький С. Фармацевтична розробка та допоміжні інгредієнти – базові моменти та регуляторні нормативи. Фармацевтична галузь. *Pharmaceutical Industry review*. 2023. № 3(96). С. 30-33. <https://promoboz.com/journal/2023/3-96-2023/farmatsevychna-rozrobka-ta-dopomizhni-ingrediyenty-bazovi-momenty-ta-regulyatorni-normatyvy/>

104. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Офіц. вид. К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

105. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. К. : МОЗ України, 2011. 30 с. (Стандарт МОЗ України).

106. Належні практики у фармації : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Х. : НФаУ : Золоті сторінки. 2017. 296 с.

107. *Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach* / Walkiria S. Schlindwein, Mark Gibson. John Wiley & Sons Ltd. 2018. 368 p.

108. Yu. L. X., Amidon G., Khan M. A., Hoag S.W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J.* 2014 Jul; 16(4) : 771-83. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.

109. Pramod K., Tahir M. A., Charoo N. A., Ansari S. H., Ali J. Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *Int J Pharm Investig.* 2016 Jul-Sep; 6(3) : 129-38. doi: 10.4103/2230-973X.187350.

110. European pharmacopoeia: Quality standards for medicines. EUPATI. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/european-pharmacopoeia-quality-standards-for-medicines/>

111. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання моркви посівної коренеплодів екстракту / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, Л. М. Горяча, О. А. Кисличенко. *Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 29-30 верес. 2017 р. Харків, 2017. С. 97-98.

112. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 10th Edition. Council of Europe. 01.01.2021. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition/>.

113. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

114. Допоміжні хімічні речовини [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студ. спец. 161 «Хімічні технології та інженерія» / А. А. Остапенко, О. М. Мовчанюк ; Електронні текстові дані (1 файл: 1,47 Мбайт). Київ : Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.

115. Pawlowska A. M., Zannini E., Coffey A., Arendt E. K. Green preservatives : combating fungi in the food and feed industry by applying antifungal lactic acid bacteria. *Adv Food Nutr Res.* 2012. 66. P. 217-238. doi: 10.1016/B978-0-12-394597-6.00005-7. PMID: 22909981.

116. Supritha P., Radha K.V. Estimation of phenolic compounds present in the plant extracts using high pressure liquid chromatography, antioxidant properties, and its antibacterial activity. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* 2018. 52. P. 321–326.

117. Borshchevskii G. I., Railko Z. O., Reida V. P. Testing the effectiveness of antimicrobial preservatives of the drug «Efial» *Annals of Mechnikov Institute.* 2015. 1. R. P. 44-48.

118. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження мінерального складу сланей пармелії перлинової. *Медична та клінічна хімія.* 2018. Т. 20. № 1. С. 117-122.

119. Kowalska-Krochmal B., Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 2021. 10(2). P. 165. doi: 10.3390/pathogens10020165.

120. State Pharmacopoeia of Ukraine. SE «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products». 2nd edition. Kharkiv. State. «*Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products*». 2015. Vol. 1. 1128 p.

121. Розробка методик ідентифікації плодів *Daucus carota* L. для включення в проект національної монографії Державної Фармакопеї України / О. А. Кисличенко, А. Г. Котов, Е. Е. Котова та ін. *Фітотерапія. Часопис.* 2019. № 1. С. 72-76.

122. Rheology-based substantiation of a gel-former choice for vaginal gel / Т. G. Yarnykh, О. І. Ivaniuk, І. V. Kovalevska, Н. Р. Kukhtenko, S. A. Kutsenko. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2018. Vol. 10 (11). P. 2825-2828.

123. Borko Y., Inna K., Grudko V., Kononenko N. & Velya M. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. 1(35), 14–21. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253518>

124. Shao J., Agblevor F. New rapid method for the determination of total acid number (tan) of bio-oils. *American Journal of Biomass and Bioenergy.* 2015. Vol. 4 (1). P. 1-9.

125. Зінченко М. Р., Рухмакова О. А. Дослідження осмотичних властивостей мазі для лікування гострого геморою. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 192-193. [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/24338>

126. Antipenko L., Rebets O., Karnaukh I., Antipenko O., Kovalenko S. Step-by-step method of determining the minimum inhibitory concentration of a hydrophobic biologically active compound by the method of dilution with broth International scientific journal «*Grail of Science*». 2022. 17. P. 468–474.

127. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.

128. Rosenthal A. J. Texture profile analysis – how important are the parameters? *J. Texture Stud.* 2010. Vol. 41(5). P. 672–684. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4603.2010.00248.x>

Раздел 3

129. Davis BR et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(3) : 284-292.

130. Coughlin O. P., Wright M. E., Thorson A. G., Ternent C. A. Hemorrhoid banding: a cost-effectiveness analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(9) : 1085-1094.

131. Watson A. J., Hudson J., Wood J. et al. eTHoS study group. Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016. 388(10058). P. 2375-2385.

132. Simillis C., Thoukididou S. N., Slessor A. A., Rasheed S., Tan E., Tekkis P. P. Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids. *Br J Surg.* 2015. 102(13) : 1603-1618.

133. Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J. M., Borie F. Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol*. 2020. 24(2) : 165-171.

134. Muldoon R. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids JAMA Surgery JAMA Network Clinical Guideline Synopsis. Published online: June 17, 2020.

135. Havlickova B. Topical corticosteroid therapy in proctology indications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010. Vol. 31. P. 19–32.

136. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит». [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://eq.bck.com.ua> / станом на 20.02.2022 р.

137. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua> / станом на 10.01.2017 р.

138. Компендиум: лекарственные препараты. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://compendium.com.ua>

139. Онишків О. І. Огляд ринку лікарських засобів для лікування геморою. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 66-69.

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

141. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. № 4. Vol. 8. P. 46-58.

142. Аль Саяснєх М., Рубан О. А. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини в терапії геморою. *Topical issues of new medicines development*: матеріали XXVIII Міжнародної наук.-практ. конф. мол. учених та студ. присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка (м. Харків, 18-19 березня 2021 р.). Харків, НФаУ, 2021. С. 146-147.

143. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The Prospect of Using plant raw materials in the Therapy of diseases of the Anorectal area. *Modern Pharmacy. Science and Practice: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference* (Kutaisi. Georgia. 5-30 September 2023). Kutaisi, Georgia. 2023. P. 84-86.

144. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурда та ін. Харків: «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

145. Fairweather-Tait S. J., Cashman K. Minerals and trace elements. *Nutrition for Health*. 2015. Vol. 111. P. 45–52.

146. Measurement of content of trace elements in *Hosta ensata* / Zhang Nan-Nan, Huang Guo-Feng, Jiang Bo, Liu Juan. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*. 2003. № 2. P. 28.

147. Ramah T. M., Shahram G. H., Radmehr P. R. A. Interaction between micro elements and macro elements with manure on barley feed yield and soil nutrient content in Sistan region. *International Journal of Manures and Fertilizers*. 2014. Vol. 3 (8). P. 572-575.

148. 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.

149. Аль Саяснєх М., Рубан О. А. Дослідження кристаліграфічних характеристик рутину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.)* Харків, НФаУ, 2021. С. 224 – 225.

150. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. №2 (42). P. 20–28.

151. Аль Саяснєх М., Рубан О. А., Грудько В. О. Дослідження з вибору основи м'якого лікарського засобу для лікування захворювання аноректальної

зони. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 22 – 23 вересня 2022 р.). Тернопіль, ТНМУ. 2022. С. 49-50.

152. Аль Саясneh М., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Грудько В. О. Вивчення біодоступності діючих речовин з експериментальних зразків крему ректального. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 грудня 2023 р.). м. Київ, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк, 2023. 475 с.

153. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Maslii Y.S., Herbina N.A. Study of the physico-chemical properties of rectal cream samples with carrot extract and rutin. *News of Pharmacy*. 2024. № 1 (107). P. 28-33.

154. Olshansky B., Chung M. K., Budoff M. J., Philip S., Jiao L., Doyle R. T. Jr, Copland C., Giaquinto A., Juliano R. A., Bhatt D. L. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Oct 6; 22 (Suppl J) : J34-J48. doi: 10.1093/eurheartj/suaa117.

155. European Commission. COMMISSION REGULATION (EU) 2015/1608 of 24 September 2015 amending Annex IV to Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council as regards maximum residue levels for capric acid, paraffin oil (CAS 64742-46-7), paraffin oil (CAS 72623-86-0), paraffin oil (CAS 8042-47-5), paraffin oil (CAS 97862-82-3), lime sulphur and urea in or on certain products <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/0aec504d-6354-11e5-9317-01aa75ed71a1/language-en> (22 July 2020).

156. Sharif F., Crushell E., O'Driscoll K., Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child*. 2001. 85 : 121–124.

157. Isbell T. A., Abbott T. P. & Carlson K. D. Oxidative stability index of vegetable oils in binary mixtures with meadowfoam oil. *Industrial Crops and Products*. 1999. 9, P. 115–123.

158. Hashempour-Baltork F., Torbati M., Azadmard-Damirchi S. et al. Chemical, Rheological and Nutritional Characteristics of Sesame and Olive Oils Blended with Linseed Oil. *Adv. Pharm. Bull.* 2018. Vol. 8 (1). –P. 107–113.
159. Ricardo F., Pradilla D., Cruz J.C., Alvarez O. Emerging Emulsifiers: Conceptual Basis for the Identification and Rational Design of Peptides with Surface Activity. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 28; 22(9) : 4615. doi: 10.3390/ijms22094615.
160. Bernacka E., Jaroszek H., Turek M., Dydo P., Czechowicz D., Mitko K. Application of Waste Glycerol as a Draw Solution for Forward Osmosis. *Membranes (Basel).* 2021 Dec 29; 12(1) : 44. doi: 10.3390/membranes12010044.
161. Cushnie T. P., Lamb A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 2005. 26(5). P. 343-56. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.
162. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Khokhlenkova N.V. Selection of antimicrobial substances in the rectal cream composition containing thick extract of carrot and rutin. *Annals of Mechnikov's Institute.* 2024. № 1. P. 13-17.
163. Ganeshpurkar A., Saluja A. K., The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017. 25 (2). P. 149-164.
164. Kowalska-Krochmal B., Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 2021. 10(2). P.165. doi: 10.3390/pathogens10020165.
165. Friberg, S.E., Friberg, S.H. Emulsion Formation. *Encyclopedia of Colloid and Interface Science.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. P. 366-414.
166. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдинова. К: Авіценна, 2002. 156 с.
167. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU* 2010 ; L276 : 33-79.
168. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528. с.

169. Azeemuddin M., Viswanatha G. L., Rafiq M. et al. An improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation. *ISRN Pharmacol.* 2014; 2014 : 530931. Published 2014 Mar 11. doi:10.1155/2014/530931.

170. Agnieszka Krzyzanowska, Yasmina Martin, Carlos Avendaño et al. Evaluation of Evans Blue extravasation as a measure of peripheral inflammation, 15 December 2010, PROTOCOL (Version 1) available at Protocol Exchange [<https://doi.org/10.1038/protex.2010.209>].

171. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.

172. Аль Саяснєх М., Рубан О. А., Ковалєвська І. В. Дослідження мікробіологічної чистоти ректального крему з екстрактом моркви та рутином. *Запорізький фармацевтичний форум-2023*: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.). м. Запоріжжя, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. 2023. С. 5.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові статті

1. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. № 4. Vol. 8. P. 46-58. DOI: 10.24959/sphhcj.22.274<http://sphhcj.nuph.edu.ua/article/view/2730782>

(Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: геморой, консервативне лікування, супозиторії, гелі, мазі, фармацевтичний ринок, маркетингові дослідження.

2. Ruban O. A., Al Sayasneh M., Lytkin D. V., Kovalevska I. V. The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. № 4 (1). P. 174-181. DOI: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-174

(Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: текстурні показники, фармакологічна активність, густий екстракт коренів моркви посівної, рутин, крем, мукоадгезія

3. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. №2 (42). P. 20–28. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277562

(Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: густий екстракт коренеплодів моркви, рутин, технологія, аналіз, геморой

4. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Maslii Y.S., Herbina N.A. Study of the physico-chemical properties of rectal cream samples with carrot extract and rutin. *News of Pharmacy*. 2024. № 1. (107). P. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.24.136>

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: моркви посівної густий екстракт, рутин, технологія, допоміжні речовин, проктологічні захворювання

5. Selection of antimicrobial substances in the rectal cream composition containing thick extract of carrot and rutin /Al Sayasneh Mohammad, Ruban O.A., Kovalevska I.V., Khokhlenkova N.V.// *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. № 1 (204). P. 13-17. DOI:<https://doi.org/10.5281/zenodo.10838408>

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: ректальний крем, антимікробні консерванти, антимікробна активність.

Тези доповідей:

1. Аль Саяснех М., Рубан О. А. Дослідження кристалографічних характеристик рутину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI міжнар. наук.-пра. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.)* Харків, НФаУ, 2021. С. 224 – 225.

2. Аль Саяснех М., Рубан О. А. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини в терапії геморою. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVIII Міжнародної наук.-практ. конф. мол. учених та студ. присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка (м. Харків, 18-19 березня 2021 р.)*. Харків, НФаУ, 2021. С. 146-147.

3. Аль Саяснех М., Рубан О. А., Грудько В. О. Дослідження з вибору основи м'якого лікарського засобу для лікування захворювання анаректальної зони. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 22 – 23 вересня 2022 р.). Тернопіль, ТНМУ. 2022. С. 49-50.
4. Al Sayasneh M., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The Prospect of Using plant raw materials in the Therapy of diseases of the Anorectal area. *Modern Pharmacy. Science and Practice: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference* (Kutaisi. Georgia. 5-30 September 2023). Kutaisi, Georgia. 2023. P. 84-86.
5. Аль Саяснех М., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Грудько В. О. Вивчення біодоступності діючих речовин з експериментальних зразків крему ректального. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 грудня 2023 р.). м. Київ, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк, 2023. 475 с.
6. Аль Саяснех М., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження мікробіологічної чистоти ректального крему з екстрактом моркви та рутином. *Запорізький фармацевтичний форум-2023*: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.). м. Запоріжжя, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. 2023. 5 с.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «*Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез);

2. XXVIII Міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка «*Topical issues of new medicines development*» (м. Харків, 18-19 березня 2021 р., форма участі – публікація тез);

3. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «*Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*» (м. Тернопіль, 22 – 23 вересня 2022 р., форма участі – публікація тез);

4. Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical internet-conference «*Modern Pharmacy. Science and Practice*» (Kutaisi. Georgia. 5-30 September 2023., форма участі – публікація тез);

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця «*Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*» (м. Київ, 19-20 грудня 2023 р., форма участі – публікація тез);

6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «*Запорізький фармацевтичний форум-2023*» (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

д.фарм. н., проф. Владимирова І.М.



[Handwritten signature]

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки лікарського засобу для лікування геморою з екстрактом моркви посівної та рутином.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Аль Саясneh Мохаммад, д.фарм.н., проф. О. А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. Social Pharmacy in Health Care. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58.
2. Ruban O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. (2023). The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. Ukrainian Journal of Military Medicine, 4(1), 174-181
3. Ruban, O., Al Sayasneh, M., Kovalevska, I., Grudko, V., Lytkin, D., & Dunaievska O. (2023). Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. ScienceRise: Pharmaceutical Science, (2(42), 20–28.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми». згідно з протоколом № 5 засідання кафедри від «11» *[Handwritten signature]* 2023 р.

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки свідчить, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний та науковий процеси кафедри.

завідувачка кафедри
аптечної технології ліків,
д. фарм. н., проф.

[Handwritten signature]

Л.І. Вишнеvsька

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету


Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«9» лютого 2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки лікарського засобу для лікування геморою з екстрактом моркви посівної та рутином.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Рубан О.А., асп. Аль Саясneh Мохаммад

3. Джерела інформації:

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. Vol. 8 No. 4. 2022. P. 46-58.

2. Ruban O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 4(1). 2023. P.174-181

3. Ruban, O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D. & Dunaievska O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2(42). 2023. P. 20–28.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету при вивчення теми з технології ліків: «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів»

5. Термін впровадження: 2023-2024 н. р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

7. Зауваження: немає

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 12 від 05 лютого 2024р.)

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармації
Буковинського державного
медичного університету (м. Чернівці),
к.фарм.н., доцент



Олег ГЕРУШ

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

фарм.н., проф. Владимирова І.М.



» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки лікарського засобу для лікування геморою з екстрактом моркви посівної та рутином.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Аль Саясneh Мохаммад, д.фарм.н., проф. О. А. Рубан.

3. Джерела інформації:

3.1 Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. Social Pharmacy in Health Care. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58.

3.2 Ruban O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. (2023). The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. Ukrainian Journal of Military Medicine. 4(1), 174-181.

3.3 Ruban, O., Al Sayasneh, M., Kovalevska, I., Grudko, V., Lytkin, D., & Dunaievskia O. (2023). Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. ScienceRise: Pharmaceutical Science. (2(42), 20–28.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми», згідно з протоколом №4 засідання кафедри від «17» листопада 2023 р.

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки свідчить, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний та науковий процеси кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів,
д. фарм. н., проф.

Кухтенко О.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
д.мед.н., проф. Земсков С.В.

«»
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: експериментальне обґрунтування розробки лікарського засобу для лікування геморою з екстрактом моркви посівної та рутином.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Рубан О.А., асп. Аль Саяснех Мохаммад

3. Джерела інформації:

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. Social Pharmacy in Health Care. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58.
2. Ruban O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. (2023). The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. Ukrainian Journal of Military Medicine, 4(1), 174-181
3. Ruban, O., Al Sayasneh, M., Kovalevska, I., Grudko, V., Lytkin, D., & Dunaievska O. (2023). Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. ScienceRise: Pharmaceutical Science, (2(42), 20–28.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при підготовці фахівців магістерського освітньо-наукового рівня (лекційний курс, практичні заняття) згідно протоколу № 1 засідання кафедри від 11 січня 2024 року.

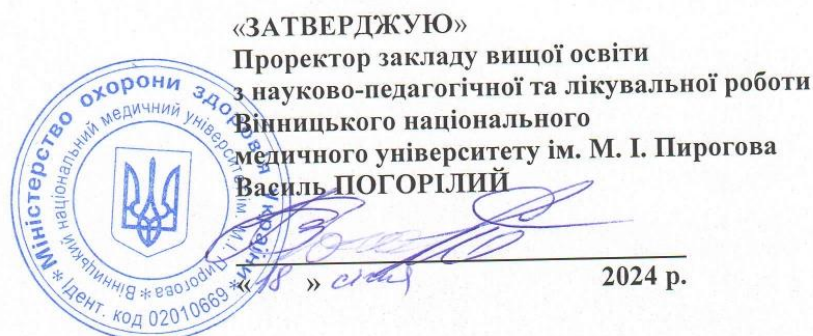
5. Термін впровадження: 2023-24 н. р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки свідчить, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний та науковий процеси кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри аптечної
та промислової технології ліків
професор, доктор фармацевтичних наук


Жанна ПОЛОВА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** експериментальне обґрунтування розробки лікарського засобу для лікування геморою з екстрактом моркви посівної та рутином.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Рубан О.А., асп. Аль Саясneh Мохаммад
3. **Джерела інформації:**
 1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58.
 2. Ruban O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. (2023). The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4(1), 174-181
 3. Ruban, O., Al Sayasneh, M., Kovalevska, I., Grudko, V., Lytkin, D., & Dunaievska O. (2023). Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2(42), 20–28.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації при вивченні теми «Промислове виробництво м'якої лікарських засобів» згідно протоколу № 10 засідання кафедри від «03» січня 2024 р.
5. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2023 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки свідчить, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний та науковий процеси кафедри.

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного
медичного університету
професор, д. фарм. наук

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Відповідальний за навчально-методичну
роботу кафедри фармації, доцент, к.фарм.н.

Юлія ТОМАШЕВСЬКА

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ТОВ «Леда»

 І. М. Чанчалейшвілі

« 21 » жовтня 2023 р.

АКТ**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ В УМОВАХ АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА**

Даний акт складено в тому, що в умовах ТОВ «Леда», Україна (м.Харків) було опрацьовано технологію виробництва крему ректального з екстрактом моркви посівної густим та рутином під умовною назвою «Карутин-крем», який було одержано за результатами виконання дисертаційної роботи «Розробка складу та технології ректального лікарського засобу з густим екстрактом моркви посівної» аспірантом кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Яль Саяснех Мохаммада.

Висновок: дана технологія відтворюється в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда»

Відповідальний за впровадження:

С.Є. Голуб
