Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Повєткін Сергій Олександрович

УДК 615.454.2:665.3

розробка складу, ТЕХНОЛОГІЇ та дослідження супозиторіїв З ОЛІЄЮ РОЗТОРОПші

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

## автореферат

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

Харків-2008

Дисертацією є рукопис.

### Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків) Міністерства охорони здоров’я України

**Науковий керівник**: доктор фармацевтичних наук, професор

 **гладух євгеній володимирович**

Національний фармацевтичний університет,

професор кафедри промислової фармації

**Офіційні опоненти:** заслужений діяч науки і техніки України

доктор фармацевтичних наук, професор

 **ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОвич**

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри аптечної технології ліків

доктор фармацевтичних наук, професор

**ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ**

Запорізький державний медичний університет,

завідувач кафедри технології ліків

Захист відбудеться « 28 » \_\_листопада\_\_ 2008 року о 1200 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02. при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

#### **З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).**

#### **Автореферат розісланий « \_\_\_» \_\_жовтня\_\_\_ 2008 року.**

#### **Вчений секретар**

#### **спеціалізованої вченої ради**

#### **доктор фармацевтичних наук, професор Д.І. Дмитрієвський**

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Однією з важливих задач фармацевтичної науки є розробка раціональних лікарських форм для лікування та профілактики геморою та запалень передміхурової залози, оскільки ці захворювання в Україні мають тенденцію до зростання.

Наукові дослідження за останні роки показали перспективність природних лікарських препаратів, які мають високі протизапальні, антибактеріальні, противиразкові та інші властивості. Разом з тим, в Україні лікарські препарати з природної сировини складають незначну частку, хоча являють собою невичерпне джерело отримання нових оригінальних лікарських засобів.

Одним із таких джерел є олія розторопші плямистої, яка містить значну кількість вітаміну Е, біогенні аміни, флаволігнани, має протизапальну, епітелізуючу, ранозагоювальну дію. Вона застосовується при поверхневих ураженнях шкіри, екземі, нейродерміті, трофічних виразках, пародонтитах, стоматитах, ерозії шийки матки, кольпітах, опіках.

Для внутрішнього застосування олія розторопші показана при гепатитах, цирозі печінки, алкогольному і токсичному ураженні печінки, жовчнокам’яній хворобі (калькульозному холециститі), захворюваннях підшлункової залози, виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, неспецифічному виразковому коліті, простатиті, зниженні статевої функції.

Таким чином, розробка лікарських препаратів на основі олії розторопші з вираженою протизапальною та простатопротекторною дією для лікування геморою та запалень предміхурової залози є актуальним завданням сучасної фармації і медицини.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**.Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної і природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей», держреєстрація № 0198U007008) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології та дослідження супозиторіїв з олією розторопші для лікування геморою та запалень предміхурової залози.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

* провести аналіз літератури з питань медикаментозного лікування захворювань на геморой та запалення передміхурової залози;
* дослідити фізико-хімічний склад олії розторопші;
* теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у вигляді супозиторіїв;
* провести комплексні фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального носія супозиторіїв з олією розторопші;
* провести фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження розробленого лікарського препарату;
* експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію препарату;
* дослідити методики визначення основних показників якості препарату, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД);
* вивчити специфічну активність розробленого лікарського засобу;
* визначити умови та термін зберігання;

- розробити проект технологічного промислового регламенту на виготовлення супозиторіїв та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

*Об`єкт дослідження* – олія розторопші, гідрофобні супозиторні основи, рослинні олії, супозиторії з вмістом ряду рослинних олій.

*Предмет дослідження –* розробка науково обґрунтованого складу та технології супозиторіїв з олією розторопші для лікування геморою легкої і середньої важкості, запалення передміхурової залози. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей розробленого складу, розробка методик контролю якості препарату.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були використані загальноприйняті методи дослідження:

* фізичні, фізико-хімічні та структурно-механічні (температура плавлення, час повної деформації, стійкість до руйнування, структурна в’язкість, спектрофотометрія, визначення числових показників олії розторопші);
* хроматографічні (рідинна та газова хроматографія);
* мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти препарату);
* біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин in vitro);
* біологічні (визначення специфічної активності);
* математичні (статистична обробка результатів).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше запропоновано науково-методичний підхід до створення супозиторіїв з олією розторопші. Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію препарату у вигляді супозиторіїв, до складу якого входить олія розторопші, а як супозиторна основа використовується твердий жир.

Досліджені основні фізико-хімічні показники олії розторопші, проведена порівняльна характеристика вмісту активних компонентів олії розторопші з іншими рослинними оліями, що застосовуються у фармацевтичній практиці.

Вивчено технологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні та мікробіологічні властивості розроблених супозиторіїв. Розроблені та відпрацьовані методики ідентифікації та кількісного визначення активних компонентів препарату, визначено умови зберігання та термін придатності супозиторіїв.

Доклінічними дослідженнями встановлено специфічну активність препарату. Виявлено високу репаративну, протизапальну та простатопротекторну дію препарату.

За одержаними результатами отримано деклараційний патент України на корисну модель «Простатопротекторний лікувальний засіб у формі супозиторіїв» № 33019 від 10.06.2008 р. (Опубл. в Бюл. № 11 від 10.06.2008 р.)

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад, технологію і методи стандартизації супозиторіїв для лікування таких захворювань, як геморой та запалення передміхурової залози.

Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв з олією розторопші. Технологію виготовлення препарату апробовано в умовах промислового виробництва ЗАТ «Лекхім-Харків», м. Харків (акт впровадження від 14 лютого 2008 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри технології ліків Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 15.02.06 р.), курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 09.02.06 р.), кафедри біологічно активних сполук, фармації і біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 18.01.06 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 20.09.06 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Особисто здобувачем проведено аналіз і узагальнення літературних даних з досліджуваної проблеми. Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних властивостей модельних зразків супозиторіїв з рослинними оліями. Теоретично обґрунтовано і розроблено склад лікарського засобу з олією розторопші. Вивчені фізико-хімічні властивості олії розторопші, проведено порівняльний аналіз ефективності рослинних олій, що використовуються у фармації, розроблено методики контролю якості супозиторіїв. Розроблено проекти АНД і технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв з олією розторопші.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Гладухом Є.В., Барановою І.І., Печенізькою Л.О., Доровським О.В., Кисличенко В.С., Шатенко О.П., Грубніком І.М. та ін.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації**. Фрагменти дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: біотехнологія» (Харків, 2003 р.), науково-практичній конференції «Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах» (Харків, 2004 р.), VІ Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005 р.), 1-й Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2006 р.), ІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно-активних добавок» (Харків, 2006 р.), науково-практичній конференції «Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього» (Харків, 2006 р.), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації одержано патент України та опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 4 статті (3 з яких у наукових фахових журналах), 7 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна роботи викладена на 134 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 192 джерела, у тому числі 39 іноземних авторів. Робота ілюстрована 25 таблицями та 20 рисунками.

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**У вступі** викладені актуальність теми, мета та основні завдання досліджень, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

**У першому розділі** проаналізовано та узагальнено дані сучасних джерел літератури щодо стану захворювань передміхурової залози і геморою і наявність на ринку України лікарських фітопрепаратів у формі супозиторіїв для лікування зазначеної патології. Визначено основні напрямки створення ректальних препаратів на основі природних субстанцій. Обґрунтовано доцільність розробки та впровадження у виробництво супозиторіїв з рослинними оліями.

**У другому розділі** наведено обґрунтування загальної концепції та методів досліджень.

При розробці супозиторіїв для застосування в проктології як основна біологічно активна субстанція була застосовані олія розторопші (ТУ У 15.8-31437750-002-2003 та ТУ У 15.4-31437750-001-2002). Як супозиторні основи були використані жирові основи, які відповідали сучасним вимогам нормативної документації – вітепсол W35, твердий жир, супоцир NA 15, супоцир NAS 50, супоцир AМ, овуцир WL 2944.

#### **При вивченні властивостей супозиторних основ та супозиторіїв були використані загальноприйняті методи органолептичних, технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінювати їх якість на підставі одержаних та статистично оброблених результатів.**

**У третьому розділі** представлені результати з розробки складу та технології супозиторіїв з олією розторопші для застосування у проктології.

Олія розторопші виявляє антиоксидантні, антимутагенні і мембранопротекторні властивості. Захищає організм від шкідливого впливу радіоактивних і токсичних речовин, відновлює структуру і функцію хворих органів, перш за все печінки, судинної системи. Підвищує імунітет, запобігає всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті токсичних речовин і радіонуклідів. Захищає організм від чинників, що провокують розвиток пухлин. Сприяє загоєнню виразок. Нормалізує обмін речовин і сприяє зменшенню маси тіла. Знижує рівень холестерину в крові.

Численні дані літератури про олію розторопші свідчать про її лікувальну цінність і перспективність створення на її основі лікарських препаратів різної фармакологічної дії.

Для визначення ефективності препарату визначали якісні характеристики та показники безпеки олії розторопші як основної сировини при розробці на її основі супозиторіїв. Для встановлення певних закономірностей поведінки рослинних олій при одержанні супозиторіїв як об’єкти для порівняння були використані рослинні олії: зародків пшениці, насіння гарбуза, обліпихи, деякі з них знайшли широке використання в технології супозиторіїв. Крім лікарських засобів, рослинні олії достатньо широко використовуються у складі харчових і дієтичних добавок.

При дослідженні жирно-кислотного складу (табл. 1) було встановлено, що олія розторопші має унікальний набір кислот, серед яких домінуючу позицію займають олеїнова та лінолева кислоти. На їх частку припадає більше 80 % вмісту жирних кислот. До складу олії входять також кислоти, що рідко зустрічаються в рослинних оліях – пальмітолеїнова та лігноцеринова.

Слід зазначити, що більш якісна олія одержується при застосуванні методу холодного пресування, оскільки при використанні зріджених газів в олії спостерігається залишкова кількість хладону (близько 0,1 %), що унеможливлює пероральне застосування такого лікарського засобу.

Таблиця 1

Жирно-кислотний склад олії розторопші

|  |  |
| --- | --- |
| Найменування кислоти згідно зтривіальною номенклатурою | Масова частка жирної кислоти (% до суми жирних кислот) |
| Пальмітинова | 6-7 |
| Пальмітолеїнова | 0,2-0,7 |
| Стеаринова | 5-6 |
| Олеїнова | 28-30 |
| Лінолева | 49,0-51,0 |
| Ліноленова | 3,7-4,1 |
| Гондоєва | 0,8-1,5 |
| Лігноцеринова | 0,5-0,8 |
| Бегенова | До-2,7 |

Як свідчать дані табл. 1, п’ять жирних кислот (пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева та ліноленова) займають більше 90 % вмісту жирних кислот, що дозволяє якісно та кількісно стандартизувати олію розторопші саме за їх вмістом.

Для визначення фізико-хімічних показників олії розторопші застосовували вимоги ГОСТ 5471-83 «Масла растительные. Правила приемки и методы отбора проб», де чітко вказаний перелік показників, необхідних для стандартизації рослинних олій. Серед них найбільш значущими є кислотне, перекисне, йодне числа та число омилення, від зміни яких в процесі зберігання залежать якісні характеристики рослинних олій, вміст жиророзчинних вітамінів та каротиноїдів.

При вивченні числових показників олії розторопші, згідно з вимогами, що висуваються до лікарських рослинних олій, встановлені фізико-хімічні показники, які наведені в табл. 2.

Олія розторопші (табл. 2) характеризується значними показниками кислотного та йодного чисел і числа омилення, що обумовлено жирно-кислотним складом цієї рослинної олії.

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники олії розторопші

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Кількість |
| Кислотне число, мг КОН/г, не більше | 50,0 |
| Масова частка нежирових домішок, %, не більше | 0,1 |
| Масова частка речовин, що містіть фосфор, в перерахунку на стеароолеолецитин, %, не більше | 0,26 |
| Масова частка вологи та летких речовин, %, не більше | 0,1 |
| Перекисне число, ммоль/кг 1/2 02, не більше | 10,0 |
| Масова частка речовин, що не омилюються, %, не більше | 1,0 |
| Йодне число, г І2/100 г | 87-115 |
| Число омилення, не більше | 174 |

Вміст вітамінів (табл. 3) в олії розторопші досліджували в порівнянні з рослинними оліями, які найчастіше використовуються в готових лікарських формах. Вітаміни визначали методом газової хроматографії за методикою ДФУ. Крім вітамінів А та Е в рослинних оліях присутні β-каротин, окиснена форма α-токоферолу (димери Е) та проміжна напівокиснена форма (α-токоферилхінон).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика вітамінного складу рослинних олій,
які застосовуються у фармацевтичній промисловості

|  |  |
| --- | --- |
| Назва олії | Вміст вітамінів, мг% |
| А | β-каротин | Е | Димери Е (ОТФ) | Хінон Е (ТФХ) |
| Олія кукурудзяна | 0,4 | 22 | 174 | 49 | 152 |
| Олія зародків пшениці | 2 | 115 | 454 | 100 | 414 |
| Олія розторопші | 6 | 137 | 732 | 512 | 863 |

Примітка: ОТФ – окиснена форма α-токоферолу (димери).

ТФХ – α-токоферилхінон – проміжна напівокиснена форма.

У всіх рослинних оліях, що були використані в експерименті, переважають вітамін Е та його окиснені і напівокиснені форми. Найбільші показники встановлені для ТФХ – α-токоферилхінон, в якомк вітамін Е існує в організмі і легко відновлюється до вільного токоферолу (іn vivo та іn vitro в м'яких умовах). Значення цієї форми вітаміну Е в олії розторопші майже вдвічі більше, ніж у олії зародків пшениці. Такі ж самі залежності встановлені і для окисненої форми α-токоферолу (димери Е), яка може в присутності відновників переходити через хінону форму у вільний токоферол (іn vivo та in vitro в м'яких умовах).

Порівняння складу рослинних олій (табл. 3) наочно свідчить про переваги олії розторопші.

При розробці складу та технології супозиторіїв з рослинними оліями постає завдання визначити структурно-механічні властивості останніх, оскільки саме олії впливають на основні характеристики готової лікарської форми, а саме – температура плавлення та топлення, час повної деформації та ін. Крім того, для рослинних олій, що містять жиророзчинні вітаміни, при виготовленні супозиторіїв необхідно дотримуватися певних температурних режимів, що дозволятиме зберегти біологічно активні компоненти в нативному стані. У зв’язку з чим нами були досліджені структурно-механічні властивості рослинних олій залежно від температури. В дослідженнях використовували олії обліпихову, розторопші та насіння гарбуза, що знайшли своє застосування у складах ректальних супозиторіїв. Результати наведені на рис. 1.

Пружно-пластично-в’язкі властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра ”Reotest-2” (Німеччина) з коаксіальними циліндрами при температурах 35 та 40 °С. Виміри проводили при швидкостях зсуву від 1,5 до 1332 с-1.

Рис. 1. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву для рослинних олій при температурі 35 ºС

Всі досліджені рослинні олії за їх зменшенням реологічних показників можна розташувати в такій послідовності: олія розторопші > олія насіння гарбуза > олія обліпихи. Така залежність була одержана як при температурі 35 ºС, так і при температурі 40 ºС. Тобто, олія розторопші зі всіх рослинних олій, що досліджувалися, має найвищі показники структурної в’язкості, про що свідчить графік залежності напруги зсуву від швидкості зсуву (рис. 1). Таким чином, нами на підставі проведених досліджень були встановлені основні технологічні та фізико-хімічні показники олії розторопші, які були використані при розробці технологічної схеми виробництва супозиторіїв.

Важливим питанням розробки нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв є підбір основи, яка б дозволяла в умовах сучасного промислового виробництва отримати препарат високого рівня якості.

Тому з метою визначення ефективного носія нами були проведені дослідження на супозиторіях з олією розторопші на різних основах, які широко застосовуються у вітчизняній та закордонній фармацевтичній промисловості.

Усі основи, що були нами використані в експерименті, відповідали вимогам нормативно-технічної документації. Поліетиленоксидні основи не досліджували через їх сильну гіперосмоляльну дію. Виключення гідрофільної основи з наших подальших досліджень відбулося через те, що при контакті основи з біооб'єктом відбувається вирівнювання осмотичного тиску головним чином за рахунок абсорбції води з біооб'єкта (його зневоднення), що супроводжується осмотичним шоком клітин грануляційної тканини та слизової оболонки.

На першому етапі дослідження необхідно було визначити фізико-хімічні властивості супозиторних основ з метою вибору оптимальної для створення супозиторіїв з олією розторопші. Результати наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Фізико-хімічні показники супозиторних основ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Основа | Температура плавлення, ºС | Фізико-хімічні показники |
| Йодне число | Гідроксильне число | Число омилення | Кислотне число |
| Вітепсол W 35 | 34,9±0,1 | 1,2±0,1 | 40,5±0,3 | 230±2 | 0,21±0,1 |
| Супоцир NA 15 | 35,0±0,2 | 1,2±0,1 | 12,4±0,4 | 238±4 | 0,16±0,1 |
| Супоцир NAS 50 | 35,2±0,1 | 1,2±0,1 | 12,6±0,2 | 234±2 | 0,17±0,1 |
| Супоцир AМ | 35,5±0,1 | 1,2±0,1 | 4,2±0,1 | 230±2 | 0,10±0,1 |
| Овуцир WL 2944 | 35,4±0,2 | 1,2+0,2 | 52,4±0,6 | 226±4 | 0,24±0,1 |
| Твердий жир | 35,2±0,1 | 1,2±0,1 | 42,4±0,4 | 242±6 | 0,22±0,1 |

Супозиторії виготовляли в лабораторних умовах способом виливання у форми: основу розтоплювали, до неї додавали невеликими порціями, постійно перемішуючи, попередньо підігріту олію розторопші і розливали у підготовлені форми з ПВХ марки ЭП-73С за ГОСТ 25250-88. Охолоджували в холодильнику близько години (60 хв.). Після охолодження запаювали форми з супозиторіями.

Супозиторії готували середньою масою 1,5 г, з вмістом олії розторопші 0,5 г.

Дослідження зовнішнього вигляду, температури плавлення, часу повної деформації та розпадання супозиторіїв з олією розторопші на різних основах наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Органолептичні та фармако-технологічні
властивості супозиторіїв з вмістом олії розторопші

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Основа супозиторна | зовнішній вигляд | Час повної деформації, хв. | Температура плавлення, ºС |
| Після приготування | Через один рік зберігання | Після приготування | Через один рік зберігання |
| Твердий жир типу А | Рівномірно забарвлені, світло-жовті, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень | 3,51±0,02 | 4,42±0,02 | 33,40±0,01 | 36,12±0,02 |
| Вітепсол W-35 | Теж саме | 3,50±0,02 | 3,82±0,01 | 33,24±0,02 | 35,48±0,02 |
| Супоцир NAS 50 | Теж саме | 3,92±0,02 | 5,22±0,02 | 33,82±0,01 | 37,14±0,01 |
| Супоцир NA 15 | Теж саме | 4,12±0,01 | 5,84±0,01 | 33,12±0,01 | 37,18±0,01 |
| Супоцир AМ | Теж саме | 3,78±0,02 | 5,66±0,02 | 33,96±0,01 | 37,24±0,02 |
| Овуцир WL 2944 | Рівномірно забарвлені, світло-жовті, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень. В процесі зберігання відмічається зміна кольору до світло-коричневого | 3,88±0,02 | 4,02±0,02 | 33,12±0,01 | 35,26±0,02 |

Як видно з даних табл. 5, у всіх отриманих супозиторіях зовнішній вигляд після виготовлення відповідає сучасним вимогам ДФУ. Середні показники часу повної деформації та температури плавлення супозиторіїв з олією розторопші на всіх основах відповідали вимогам ДФУ.

Середнє значення температури плавлення супозиторіїв з олією розторопші де основою були супоцири різних марок після одного року зберігання склало 37,14-37,24 ºС, що знаходиться за межами вимог ДФУ, тому приходимо до висновку про неможливість подальшого використання цього типу основ. При використанні в якості основи овуциру WL 2944 в процесі зберігання відбулося зміна кольору супозиторіїв, що може бути обумовлено присутністю у складі супозиторної основи в якості добавки олеїнового ефіру гліцерину (гліцерину моноолеат). Ця основа нами була також виключена з подальших досліджень.

Слід відзначити, що під час досліджень було виявлено, що при додаванні до складу супозиторіїв олії розторопші, що виготовлені всіх гідрофобних супозиторних основах, відбулося зниження температури плавлення та часу повної деформації в порівняння з показниками супозиторних основ.

Таким чином, подальші дослідження проводили на супозиторних основах твердий жир типу А та вітепсол W-35.

При розробці технології супозиторних лікарських форм, які належать до структурованих систем та мають певні консистентні властивості, важливо знати їх реологічні параметри. Структурно-механічні властивості системи (в'язкість, межа плинності, тиксотропність) є важливими характеристиками, що визначають стабільність зв'язно-дисперсних систем, здатність до формування їх в готові вироби, стійкість до руйнування і деформації в процесі технологічної переробки, упакування, транспортування і збереження. Крім того, від показників в'язкості дисперсної системи залежить розподіл лікарської речовини в основі, а отже, точність дозування.

Реологічні характеристики супозиторних лікарських форм значно залежать від температури і механічного впливу. У процесі виготовлення супозиторна маса піддається декільком видам деструкції: механічній, тепловій, світловій та ін. Деструкція супозиторних основ і супозиторіїв може відбуватися при технологічних операціях, що проводяться при виготовленні супозиторіїв.

Задля цього нами були виготовлені дослідні зразки супозиторіїв на вітепсолі і твердому жирі та дослідженні їх реологічні параметри при температурі 35 та 40 ºС. Також були досліджені супозиторні основи без діючої речовини при тих же температурних режимах.

Отримані дані наведені на рисунках 2 та 3.

При визначенні реологічних параметрів олії розторопші, супозиторних основ (твердий жир та вітепсол) та супозиторіїв встановлено, що досліджувані об’єкти являють собою системи з ньютонівським типом плинності як при температурі 35 ºС, так і при 40 ºС.

0

100

200

300

400

500

600

0

200

400

600

800

1000

1200

1400

Швидкість зсуву, c

-1

Напруга зсуву, Па

Супозиторії з олією розторопші 35 ºС

Супозиторії з олією розторопші 40 ºС

Твердий жир 35 ºС

Твердий жир 40 ºС

Рис. 2. Реограми супозиторіїв, виготовлених на основі твердий жир

0

100

200

300

400

500

600

0

200

400

600

800

1000

1200

1400

Швидкість зсуву, c

-1

Напруга зсуву, Па

Супозиторії з олією розторопші 35 ºC

Супозиторії з олією розторопші 40 ºC

Вітепсол 35 ºC

Вітепсол 40 ºC

Рис. 3. Реограми супозиторіїв, виготовлених на основі вітепсол W-35

Як видно з наведених даних, введення олії розторопші до складу супозиторної основи значно знижує її реологічні показники. Це стосується супозиторіїв, що були виготовленні як на вітепсолі, так і на твердому жирі.

Нами також вивченні фізико-хімічні властивості супозиторіїв з рослинними оліями, а також вплив природи основи, її числових показників для розробки їх оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

Для розробки складу та технології супозиторіїв з олією розторопші були досліджені фізико-хімічні показники супозиторіїв, а саме: механічна стійкість, температура плавлення, час повної деформації супозиторних основ та супозиторіїв, кислотне, ефірне, перекисне числа та число омилення.

Для дослідження були взяті основи ліпофільного типу твердий жир типу А (виробництва фірми «Mertrade», Чехія), супоцир (NA 15), овуцир (WL 2944), вітепсол (W-35), які відповідають вимогам ДФУ та діючій нормативній документації.

Для встановлення закономірностей поведінки олії розторопші в супозиторних основах як препарати порівняння були використані олія обліпихи та олія насіння гарбуза.

Супозиторії з рослинними оліями на основах твердого жиру, вітепсолу, супоциру та овуциру витримують навантаження більше 4000 г (табл. 6). Причому найнижчі показники відмічені при використанні твердого жиру. Для вітепсолу, овуциру та супоциру точне значення встановити не вдалося, оскільки прилад при такому навантаженні дає значну похибку. Зі збільшенням вмісту діючої речовини стійкість супозиторіїв до руйнування зростає. Це свідчить про стабільність їхньої форми.

Таблиця 6

Стійкість супозиторіїв із рослинними оліями до руйнування

|  |  |
| --- | --- |
| Склад основи | Стійкість супозиторіїв до руйнування, г |
| олія розторопші | олія обліпихи | олія насіннягарбуза |
| Твердий жир | 4100 | 4200 | 4400 |
| Вітепсол | більше 5000 | більше 5000 | більше 5000 |
| Супоцир | більше 5000 | більше 5000 | більше 5000 |
| Овуцир | більше 5000 | більше 5000 | більше 5000 |

Показники дослідження температури плавлення та часу повної деформації виготовлених супозиторіїв з оліями на різних основах наведені в табл. 7.

Як видно з даних табл. 7, середні показники часу повної деформації супозиторіїв з олією розторопші на всіх основах не перевищували 15 хв, що відповідає вимогам ДФУ (не більше 15 хв.). Також температура плавлення супозиторіїв з олією розторопші, де основами були твердий жир типу А, вітепсол, супоцир та овуцир, не перевищують встановлені вимоги для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільній основі – 37 ºС. Ці ж висновки стосуються і супозиторіїв з оліями обліпихи та насіння гарбуза.

Таблиця 7

Дослідження температури плавлення та часу повної деформації виготовлених супозиторіїв з рослинними оліями на різних основах

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Основа | Рослинна олія | Час повної деформації, хв. | Температура плавлення, ºС |
| Твердий жир | Основа | 4,62±0,01 | 35,12±0,02 |
| Олія розторопші | 3,51±0,02 | 33,40±0,01 |
| Олія обліпихи | 4,14±0,01 | 33,54±0,02 |
| Олія насіння гарбуза | 3,52±0,02 | 33,92±0,01 |
| Вітепсол | Основа | 4,64±0,01 | 35,28±0,02 |
| Олія розторопші | 3,50±0,02 | 33,24±0,02 |
| Олія обліпихи | 4,00±0,02 | 33,56±0,02 |
| Олія насіння гарбуза | 3,58±0,01 | 33,82±0,01 |
| Супоцир | Основа | 5,02±0,02 | 35,44±0,02 |
| Олія розторопші | 4,12±0,01 | 33,12±0,01 |
| Олія обліпихи | 4,36±0,02 | 33,62±0,02 |
| Олія насіння гарбуза | 4,24±0,01 | 33,96±0,01 |
| Овуцир | Основа | 4,86±0,02 | 34,66±0,02 |
| Олія розторопші | 3,88±0,02 | 33,12±0,01 |
| Олія обліпихи | 4,32±0,01 | 33,74±0,02 |
| Олія насіння гарбуза | 3,92±0,02 | 34,08±0,01 |

Таким чином, проведені дослідження вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв з олією розторопші дозволили встановити придатність всіх основ гідрофобного характеру для одержання лікарського засобу. При розробці аналітичної нормативної документації необхідно враховувати природу супозиторної основи та числові показники готових супозиторіїв.

Супозиторні основи, що застосовуються у фармацевтичній промисловості, повинні ефективно вивільнювати діючі речовини. Вивільнення діючих речовин залежить від багатьох факторів: структури діючої речовини та основи, умов введення діючої речовини до складу препарату, наявності каталізаторів вивільнення та ін. Тому одна і та ж супозиторна основа може по різному вивільняти діючі речовини, що належать до різних за хімічною природою сполук. Нашою подальшою метою стало дослідження вивільнення компонентів олії розторопші з різних супозиторних основ. Були виготовлені такі дослідні зразки супозиторіїв:

|  |  |
| --- | --- |
| Зразок № 1 | Зразок № 2 |
| Олія розторопші – 0,5 г | Олія розторопші – 0,5 г |
| Твердий жир – 1,0 г | Вітепсол – 1,0 г |

Дослідження супозиторіїв проводили методом дифузії у рідке середовище крізь напівпроникну мембрану. Активність вивільнення виявляли за кількістю вітаміну Е та каротиноїдів, що перейшли в розчин під час досліду. Як середовище для діалізу використовували 0,1 М розчин натрію гідрооксиду. Температура проведення процесу діалізу склала 37±1 ºС. Аналізували отриманий розчин з вивільненими активними компонентами за допомогою рідинної хроматографії. Для кожного зразка супозиторіїв проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці. Динаміку вивільнення речовин з дослідних зразків наведено на рис. 4.

Вивільнення вітаміну Е та каротиноїдів більш інтенсивно спостерігається зі зразка 1, де як основу було використано твердий жир. Через вісім годин досліджень з супозиторіїв на твердому жирі кількість вітаміну Е перейшла у розчин майже на 20 % більше, ніж за той же час із супозиторіїв на вітепсолі. Близька картина спостерігається і при вивільненні каротиноїдів.

Рис. 4. Динаміка вивільнення вітаміну Е з дослідних зразків супозиторіїв

Згідно з отриманими даними концентрація вітамінів в діалізаті з часом збільшується, але вивільнення відбувається нерівномірно зі зразків 1 та 2.

Вивільнення цих активних компонентів в організмі людини буде дещо змінено внаслідок наявності інших факторів, що впливають на вивільнення діючих речовин із супозиторіїв (моторика прямої кишки, вплив слизу та ін.), але механізм вивільнення, його пропорційність отриманим результатам залишиться. Тому ми можемо стверджувати, що використання як супозиторноу основу твердого жиру дозволить більш ефективно вивільняти активні компоненти олії розторопші зі складу препарату.

Таким чином, на підставі проведених досліджень був запропонований такий склад супозиторіїв з олією розторопші:

Олії розторопші 0,5 г

Твердого жиру до отримання супозиторія масою 1,5 г.

На розроблений склад супозиторіїв одержано патент України на корисну модель № 33019 «Простатопротекторний лікувальний засіб у формі супозиторіїв» (Бюл. № 11 від 10.06.2008 р).

При розробці раціональної технології виготовлення супозиторіїв нами було також досліджено температурні режими проведення технологічного процесу і встановлено, що для збереження вітамінного складу олії розторопші, а також для одержання якісних за фізико-хімічними властивостями супозиторіїв приготування супозиторної маси необхідно проводити у реакторі при температурі 35-40 ºС. Після чого охолодження маси в реакторі проводити до температури 33-37 ºС, таку ж температуру маси слід підтримувати у збірнику і в бункері автомата для дозування.

Розроблені нами супозиторії з олією розторопші за дисперсною системою є сплавом (або розчином), оскільки при підвищеній температурі олія розторопші повністю розчиняється в твердому жирі. Експериментально встановлено, що при зберіганні розплавленої супозиторної маси протягом 24 годин при температурі 40 ºС не відбувається розшаровування. У зв’язку з чим рекомендується зберігати розплавлену супозиторну масу без перемішування.

На підставі проведених технологічних, структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень нами розроблена технологія виробництва супозиторіїв, блок-схема якої наведена на рис. 5.

Технологія супозиторіїв була апробована в промислових умовах ЗАТ «Лекхім-Харків», м. Харків (акт впровадження від 14 лютого 2008 р.).

#### У четвертому розділі **наведені результати дослідження фізико-хімічних властивостей супозиторіїв, дані з розробки методик контролю якості, досліджень стабільності супозиторіїв з олією розторопші та результати доклінічних випробувань препарату.**

#### **З метою стандартизації розробленого лікарського засобу нами вивчені органолептичні та фізико-хімічні показники, а також запропоновані методики якісного та кількісного аналізу олії розторопші у супозиторіях. Відповідно до вимог ДФУ супозиторії на гідрофобній основі контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту (для речовин з вмістом 2 % і менше від середньої маси супозиторія), час повної деформації, температура плавлення, супровідні домішки, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали* |  | Виготовлення супозиторіїв |  | *Контроль у процесі виробництва* |
|  |  |  |  |  |
| Олія розторопші,твердий жир |  | **Стадія 1**Зважування компонентівВаги |  | Вхідний контроль, вага компонентів |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Стадія 2**Приготування основиРеактор  |  | Температура, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Стадія 3**Введення олії розторопші в основуРеактор |  | Температура приготування, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
| Термоклейка плівка |  | **Стадія 4**Розлив супозиторіївЛінія розливу супозиторіїв |  | Температура розливу, швидкість перемішування, температура склеювання та охолодження |
|  |  |  |  |  |
| Пачки, листки-вкладиші |  | **Стадія 5**Упакування супозиторіїв в пачкиАвтомат упаковки |  | Комплектність, друк, маркування |
|  |  |  |  |  |
| Коробки, групові етикетки |  | **Стадія 6**Упакування пачок в коробкиПакувальний стіл |  | Кількість пачок в коробці |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Готова продукція |  | Контроль готової продукції |

Рис. 6. Технологічна блок-схема виробництва супозиторіїв з олією розторопші

#### **Для ідентифікації активних компонентів супозиторіїв з олією розторопші нами запропоновані такі реакції:**

#### **1. Каротиноїди:**

#### **При додаванні до розчину препарату розчину сурми хлориду має з’являтися зелене забарвлення, яке швидко зникає.**

#### **2. Вітамін Е (токоферол):**

#### **При додаванні до розчину препарату розчину фосфорномолібденової кислоти з’являється зелене забарвлення**

#### **Ідентифікацію також проводять методом рідинної хроматографії. На хроматограмі, отриманій при кількісному визначенні вітаміну Е, час утримання піка, який відповідає вітаміну Е, має збігатися з часом утримання піка на хроматограмі розчину ФСЗ вітаміну Е.**

#### **Кількісне визначення компонентів препарату проводили, застосовуючи методи газової (жирні кислоти) та рідинної (токоферол) хроматографії.**

#### **Кількісне визначення олії розторопші визначали за вмістом токоферолу ацетату відповідно до вимог ДФУ 2001, 1-е вид., методом рідинної хроматографії, ДФУ, доповнення 1 (2.2.29).**

Розроблений метод рідинної хроматографії проводиться за таких умов:

* колонка розміром 250 х 4,6 мм, заповнена сорбентом з щепленою фазою октадецилсилікагель, зернення 5 мкм;
* рухома фаза Б: метанол, дегазований будь-яким зручним способом;
* рухома фаза А: вода Р, дегазована будь-яким зручним способом;
* режим елюювання – градієнтний;
* довжина хвилі – 292 нм;
* температура термостата колонки – 300 °С.

#### **На підставі проведених досліджень нами розроблений проект АНД, згідно з яким вивчено стабільність супозиторіїв у процесі зберігання. Встановлено, що препарат зберігає свої фізико-хімічні властивості протягом 2 років при температурі 8-15 ºС.**

#### **Фармакологічні дослідження розробленого лікарського засобу проводили на базі кафедри фармакології НФаУ під керівництвом проф. Дроговоз С.М. та кафедри фізіології під керівництвом проф. Малоштан Л.М.**

#### **Результати фармакологічних досліджень показали виражену простатопротекторну активність розроблених супозиторіїв. На моделі кріотравми передміхурової залози і виражених гемостатичних порушень супозиторії виявляли виражену простатопротекторну дію, що перевищує дію препарату порівняння – супозиторіїв з олією насіння гарбуза.**

#### **Одержані в ході експериментального вивчення дані є підставою для подальшого клінічного вивчення і впровадження нових препаратів на основі рослинних олій в медичну практику, що дозволить розширити асортимент простатопротекторів.**

#### загальні висновки

1. Вперше на підставі технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень розроблено склад і технологію супозиторіїв з олією розторопші для лікування та профілактики геморою і запальних процесів передміхурової залози, які мають високу біодоступність та стійкість при зберіганні.

2. Системно вивчені якісні та кількісні характеристики біологічно активних сполук олії розторопші. Встановлено, що олія містить значну кількість вітамінів А, Е, β-каротин, окиснену форму α-токоферолу (димери Е) та проміжну напівокиснену форму (α-токоферилхінон).

3. Проведено комплексні фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження рослинних олій – розторопші, насіння гарбуза, обліпихи, гідрофобних супозиторних основ – супоцирів різних марок, твердого жиру, овуциру та вітепсолу і супозиторіїв на цих основах, що дозволило обґрунтувати оптимальний носій для супозиторіїв з олією розторопші – твердий жир типу А.

4. З метою стандартизації розробленого препарату запропоновані методики аналізу, які полягають у проведенні тестів щодо опису, ідентифікації, температури плавлення, часу повної деформації, кислотного числа, мікробіологічної чистоти, кількісного визначення. Для кількісного визначення вмісту жирних кислот олії розторопші був використаний метод газової хроматографії, а для вітаміну Е – високоефективної рідинної хроматографії. Запропоновані сучасні методики відповідають вимогам ДФУ і дозволяють вичерпно оцінити якість розробленого препарату.

5. Розроблені проекти технологічного тимчасового регламенту та аналітичної нормативної документації (АНД). На підставі поведених досліджень була запропонована промислова технологія, яка апробована в умовах ЗАТ «Лекхім-Харків», м. Харків (акт впровадження від 14 лютого 2008 р.).

7. Обґрунтований тип упаковки, визначені умови і термін зберігання супозиторіїв. Встановлено, що препарат зберігає свої фізико-хімічні властивості в контурно-чарункових упаковках протягом 2 років при температурі 8-15 ºС.

8. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес ряду вузів України ІІІ та ІV рівнів акредитації.

9. За результатами проведених досліджень одержано патент України на корисну модель № 33019 «Простатопротекторний лікувальний засіб у формі супозиторіїв» (Бюл. № 11 від 10.06.2008 р).

#### список опублікованих праць за темою дисертації

* Повєткін С.О. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з олією розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух, І.І. Баранова // Фармац. журн. – 2004. – № 4 – С. 87-90. (*Особистий внесок*: проведення експерименту, обробка результатів, оформлення статті).
* Повєткін С.О. Якісні характеристики та показники безпеки олії розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух // Ліки України. – 2005. – № 9 (98). – С. 54-56. (*Особистий внесок*: планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).
* Повєткін С.О. Вивчення фізико-хімічних властивостей супозиторіїв з олією розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух // Зб. наук. ст. КМАПО. – К., 2007. – Вип. 16, кн. 1. – С. 635-639 (*Особистий внесок*: підготовка зразків супозиторіїв, проведення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті).
* Досягнення кафедри промислової фармації та економіки в галузі розробки лікарських препаратів з субстанціями природного походження / О.В. Доровський, Є.В. Гладух, В.А. Ханін, Л.О. Печенізька, С.О. Повєткін, Є.А. Кушнарьов, Є.А. Безрукавий, С.А. Малиновська // Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку : матеріали ІІІ з’їзду апітерапевтів України, 28-30 верес. 2006 р. – Х.: НФаУ, 2006. – С. 93-95. (*Особистий внесок*: аналіз інформації стосовно розробки лікарських препаратів, участь у підготовці статті).
* Пат. № 33019 Україна, А61К 47/44, А61Р 29/00, А61Р 29/00, А61К 9/02. Простатопротекторний лікувальний засіб у формі супозиторіїв / С.О. Повєткін, С.В. Черняєв, Є.В. Гладух, І.М. Грубнік, О.І. Зайцев. - № заявл. u 2008 00978; 28.01.2008; опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11.(*Особистий внесок*: розробка складу та технології супозиторіїв, оформлення матеріалів).
* Повєткін С.О. Вивчення фізико-хімічних показників олії розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух, В.С. Кисличенко // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф. – Х., 2003. – С. 239.
* Повєткін С.О. Вивчення фізико-хімічних та технологічних показників супозиторіїв з рослинними оліями / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух // Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах: Матеріали наук.-практ. конф. / Ліки України (додаток). – 2004. – № 4 (86) – С. 133.
* Повєткін С.О. Перспективи використання олії розторопші в проктології / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з’їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р., м. Харків / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 273-274.
* Повєткін С.О. Вивчення критеріїв стандартизації супозиторіїв з олією розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р., м. Тернопіль. – Тернопіль: Вид-во «Укрмедкнига», 2006. – С. 65-66.
* Повєткін С.О. Оптимізація технології виготовлення супозиторіїв з олією розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух, О.В. Доровський // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок : тез. доп. II Міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 жовт. 2006 р., м. Харків. – Х.: НФаУ, 2006. – С.156-157.
* Актуальность использования масла расторопши в проктологии / С.А. Поветкин, Е.В. Гладух, А.В. Доровской А.П. Шматенко // Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього: тез. доп. наук.-практ. конф., 8 груд. 2006 р. – Х.: НФаУ, 2006. – С. 31.
* Повєткін С.О. Обґрунтування супозиторної основи при розробці супозиторіїв з олією розторопші / С.О. Повєткін, Є.В. Гладух, І.А. Сокуренко // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр.; 16-19 квіт. 2008 р. – Х.: НФаУ, 2008. – С. 297.

АНОТАЦІЯ

Повєткін С.О. Розробка складу, технології та дослідження супозиторіїв з олією розторопші. – Рукопис.

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01. – «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.**

**Розроблено науково-методичний підхід до створення супозиторіїв з олією розторопші для застосування в проктології. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад препарату у формі супозиторіїв.**

**На підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних досліджень розроблено оптимальну технологію і методи стандартизації супозиторіїв для лікування простатиту та геморою. Вивчено фізико-хімічні властивості досліджуваних супозиторіїв, запропоновано методики аналізу їх якості, визначено умови та термін зберігання.**

**За результатами фармакологічних досліджень доведена специфічна активність розроблених супозиторіїв.**

**Ключові слова: супозиторії, проктологічні захворювання, олія розторопші, супозиторна основа, твердий жир, технологія.**

АННОТАЦИЯ

Поветкин С.А. Разработка состава, технологии и исследование суппозиториев с маслом расторопши. – Рукопись.

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.**

**Разработан научно-методический подход к созданию суппозиториев с маслом расторопши для применения в проктологии. Теоретически и экспериментально обоснован состав препарата в виде суппозиториев.**

**С целью определения оптимальной суппозиторной основы препарата были проведены фармакологические, биофармацевтические и микробиологические исследования, которые показали, что наиболее оптимальной основой является твердый жир типа А.**

**Проведенные фармакологические исследования позволили определить оптимальную концентрацию масла расторопши 0,5 г на суппозиторий массой 1,5 г.**

**С целью разработки оптимальной технологии получения препарата нами был изучен температурный режим введения масла расторопши в суппозиторную основу. При снижении температуры реологические параметры исследуемых образцов значительно увеличиваются, при температуре ниже 32 ºС текучесть суппозиторной массы уменьшается настолько, что она не вытекает в устройство для дозировки, а при температуре 30 ºС твердеет. При температуре выше 45 ºС суппозиторная масса имеет достаточно значительные параметры текучести, что приводит к получению крошащихся суппозиториев после их приготовления. Следовательно, для сбережения витаминного состава масла расторопши, а также для получения качественных суппозиториев приготовление суппозиторной массы необходимо проводить в реакторе при температуре 35-40 ºС. После этого охлаждение массы в реакторе проводить до температуры 33-37 ºС, такую же температуру массы необходимо поддерживать в сборнике и в бункере автомата для дозирования.**

**Разработанная схема производства суппозиториев легла в основу проекта технологического регламента.**

**С целью стандартизации разработанного препарата предложены методики анализа, которые заключаются в проведении тестов: описание, идентификация, температура плавления, время полной деформации, кислотное число, микробиологическая чистота, количественное определение. Для количественного определения содержания жирных кислот масла расторопши был использован метод газовой хроматографии, а для витамина Е – високоэффективной жидкостной хроматографии. Разработанные современные методики анализа отвечают требованиям ДФУ и позволяют исчерпывающе оценить качество разработанного препарата. Данные методики качественного и количественного анализа действующих веществ суппозиториев вошли в проект АНД.**

**Обоснован тип упаковки, определены условия и срок хранения суппозиториев. Установлено, что препарат сохраняет свои физико-химические свойства в контурно-ячейковых упаковках в течение 2 лет при температуре 8-15 ºС.**

**Экспериментальная оценка биологических свойств суппозиториев показала их выраженную простатопротекторную и противовоспалительную активность.**

**Ключевые слова: суппозитории, проктологические заболевания, масло расторопши, суппозиторная основа, твердый жир, технология.**

**SUMMARY**

**Povetkin S.O. The development of composition and technology and studies of Silybum oil containing suppositories. – Manuscript.**

**A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01. – «Technology of Drugs and Organization of Pharmacy». – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.**

**Scientific-methodical approach for creation of Silybum oil containing suppositories for proctological application has been developed. The composition of preparation in form of suppositories has been theoretically and experimentally grounded.**

**On the basis of complex biopharmaceutical, physical-chemical, pharmaco-technological and biological studies, optimal technology and suppositories standardization methods for treatment of the proctologic diseases such as proctit, hemorrhoid, anal crack have been developed. Physical - chemical properties of the investigated suppositories have been studied, methods of quality analysis have been proposed, conditions and terms of storing have been determined. According to pharmacological studies specific activity of the developed suppositories has been proved.**

**Key words: suppositories, proctologic disease, Silybum oil, suppository base, solid oil, technology.**

Підписано до друку 02.10.2008. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умовний друк. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № 015.

Віддруковано з оригінал-макету в друкарні ФОП «Азамаєв В.Р.»

Україна, 61144, м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84. Тел.: 761-25-84

Свідоцтво про державну реєстрацію серії ВВ № 229278 від 25.11.1998 р.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>