**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

на тему**:**

**«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ**

**НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *SALVIAE OFFICINALIS L.*»**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Виконав: | здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8803 фармацевтичного факультету Борисенко С. С.Напрям підготовки 22 Охорона здоровʼяСпеціальність 226 Фармація, промислова фармація |
|  | Керівник: | к. фарм. н., доцент Глущенко О.М. |
|  | Рецензент:  | д. фарм. н., професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії та ботаніки НМУ імені О.О.Богомольця Карпюк У. В. |

Київ – 2023 рік

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 3 |
| ВСТУП | 4 |
| Розділ 1 | СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *SALVIAE OFFICINALIS L*.  | 9 |
|  | 1.1 | Аналіз сучасного стану досліджень супозиторіїв ректальних на основі біологічно активних речовин *SALVIAE OFFICINALIS L*. | 9 |
|  | 1.2 | Використання шавлії, ромашки та нагідок лікарських, чистотілу великого у фармації  | 15 |
|  | 1.3 | АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *SALVIAE OFFICINALIS L.*Характеристика супозиторіїв як лікарської форми та особливості виробництва даного лікарського засобу | 20 |
| Резюме | 23 |
| Розділ 2 | ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ’ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 24 |
|  | 2.1 | Об’єкти дослідження | 24 |
|  | 2.2  | Методи дослідження | 28 |
| Висновки до розділу 2 | 29 |
| Розділ 3 | ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *SALVIAE OFFICINALIS L.* | 30 |
|  | 3.1 Теоретичне обґрунтування оптимального складу супозиторіїв із біологічно активними речовинами *Salviae officinalis L.* | 30 |
|  | 3.2 Обґрунтування технології супозиторіїв на основі біологічно активних речовин *Salviae officinalis L.* Визначення фізико-хімічних показників супозиторіїв ректальних на основі біологічно активних речовин *Salviae officinalis l.* | 35 |
| Висновки до розділу 3 | 44 |
| ВИСНОВКИ | 45 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 46 |
| ДОДАТКИ  | 51 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АТС | – | Anatomical Therapeutic Chemical Classification System |
| АФІ | – | Активний фармацевтичний інгредієнт  |
| БАР | – | біологічно активні речовини |
| ДФУ | – | Державна фармакопея України |
| ЛЗ | – | Лікарський засіб |
| ЛФ | – | Лікарська форма |
| ЛП | – | лікарський препарат |
| ЛРС | – | лікарська рослинна сировина |
| НТД |  | Нормативно-технічна документація |
| ППК | – | паспорт письмового контролю |
| ТН | – | торгова назва |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Важливою проблемою сучасної медицини та фармації залишається фармакотерапія деструктивно-запальних захворювань прямої кишки, якими переважно страждають люди віком від 25 до 50 років, загострення яких призводить до їх тривалої непрацездатності.

За даними літератури, до найбільш розповсюджених захворювань кишківника відносять геморой, питома вага якого серед усіх проктологічних патологій становить 42%; проктити – 34%, коліти – 23%, анальні тріщини – 11-15%. У зв’язку з цим захворювання аноректальної зони відносять до числа важливих та актуальних соціально-економічних проблем.

Перебіг проктологічних захворювань характеризується пошкодженням слизової оболонки прямого кишківника, супроводжується запальним процесом, спазмом, біллю, кровотечою, тому процес лікування потребує комплексного підходу: використання лікарських засобів, які містять комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів з різними фармакотерапевтичними ефектами.

На початкових стадіях проктологічних захворювань паралельно з призначенням дієти, проведенням профілактичних процедур, спрямованих на нормалізацію роботи кишківника, призначається консервативна терапія, де поєднуються різні лікарські форми: тверді, рідкі та м’які. Важливе місце займають супозиторії, яким притаманні точність дозування, швидке настання терапевтичного ефекту, відсутність побічної дії на шлунково-кишковий тракт; забезпечення максимального контакту слизової оболонки і діючої речовини.

Згідно даних Державного реєстру ЛЗ на фармацевтичному ринку України станом на 1 грудня 2022 р. зареєстровано тридцять чотири торгових найменування м’яких ЛЗ для ректального застосування, які представлені мазями (35 %), кремами (9 %) та супозиторіями (56 %) [ ]. Доведено, що в асортименті м’яких ЛЗ для ректального застосування переважають лікарські препарати іноземного виробництва, частка яких складає 60 %, а вітчизняного виробництва – 40 %, тому розробка нових лікарських засобів для ректального застосування в різних лікарських формах для лікування проктологічних захворювань є актуальним та важливим завданням фармацевтичної науки, що дозволить підвищити ефективність лікування зазначеної патології, сприятиме розширенню асортименту супозиторіїв ректальних.

**Мета і завдання дослідження.** Мета кваліфікаційної випускної pоботи – обґрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з СО2 екстрактами/ефірною олією шавлії лікарської листя, ромашки аптечної та нагідків лікарських квітками, чистотілу трави екстактом густим (1:1) та шипшини олією.

Враховуючи вищезазначене,

Для досягнення мети необхідно вирішити наступні завдання:

* проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо використання шавлії лікарської листя, ромашки аптечної квіток, чистотілу трави та шипшини плодів в медицині та фармації, особливості виробництва супозиторіїв з компонентами рослинного походження в умовах аптечного закладу;
* дослідити асортимент лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань, наявних на фармацевтичному ринку України;
* теоретично і експериментально обґрунтувати склад та раціональну технологію виготовлення комбінованого препарату в формі супозиторіїв;
* дослідити органолептичні, фармако-технологічні властивості розроблених супозиторіїв.

**Об’єкти дослідження.** Супозиторні основи, компоненти рослинного походження: допоміжні речовини, що входять до їх складу та супозиторії ректальні на основі комплексу БАР рослинного походження *Salviae оfficinalis, Chamomillae recutitae, Calendulae officinalis, Chelidonium majus та Rosae caninae*.

**Предмет дослідження.** Розробка науково обґрунтованого складу та технології супозиторіїв збіологічно активними речовинами*Salviae officinalis L*.

**Методи дослідження.** Для вирішення завдань в кваліфікаційній роботі були використані статистичний, маркетинговий та графічний методи, контент- аналіз даних Державного реєстру ЛЗ України та інструкцій для медичного застосування ЛЗ, фармако-технологічні (опис, однорідність, середня маса, розпадання), органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, смак) та математичні (статистична обробка результатів) методів досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено склад та технологію супозиторіїв на основі комплексу БАР рослинного походження, що містять *Salviae оfficinalis, ChamomillaE recutitaE, Calendulae officinalis, Chelidonium majus та Rosae caninae*.

На основі результатів фармакотехнологічних досліджень уперше науково обґрунтовано раціональний склад і технологію комбінованого твердого лікарського засобу – супозиторіїв ректальних на дифільній основі з СО2 екстрактами/ефірною олією шавлії лікарської листя, ромашки аптечної та нагідків лікарських квітками, чистотілу трави екстактом густим (1:1) та шипшини олією, виготовлених в умовах аптеки.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано доцільність та необхідність розробки та упровадження нових вітчизняних лікарських засобів у формі супозиторіїв ректальних. Проаналізовано асортимент вітчизняних та закордонних ліків, наявних на ринку України, для лікування проктологічних та урологічних захворювань. Створено і запропоновано для виробництва в умовах екстемпорального виготовлення супозиторії на дифільній основі збіологічно активними речовинами*Salviae officinalis L*. для лікування проктологічних та урологічних захворювань, що сприятиме розширенню номенклатури вітчизняних лікарських засобів та підвищить їх доступність для широких верств населення.

Результати досліджень за темою «Розробка складу та технології супозиторіїв на основі біологічно активних речовин *Salviae officinalis L*»були оприлюднені на наступних конференціях:

*Тези доповідей*

1. С. Борисенко,О. ГлущенкоЗастосування шавлії лікарської листя у виробництві лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів:* матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 року, Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2022. С. 7-9
2. Борисенко С.С., Глущенко О. М. Аналіз запатентованих засобів з шавлією лікарської (Salvia officinalis). *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали ІI Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 219 (Серія «Наука»)*. Харків, 2022. С. 118-119.
3. Борисенко С.С., Глущенко О.М., Бут О. В.Розробка складу ректальних супозиторіїв на основі біологічно активних речовин природного походження. *PLANTA+. Наука, практика та освіта:* матеріалиІV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 20 лютого 2023 року, Київ, НМУ ім. О.О. Богомольця, 2023. С.158-159

**Обсяг та структура випускної кваліфікаційної роботи.** Випускна кваліфікаційнаробота викладена на 59 сторінках друкованого тексту,складається із змісту, переліку умовних позначень, вступу, трьох розділів, загальних висновків до роботи, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями та 6 рисунками.

Список використаних джерел

1. Зайченко Г. В., Равшанов Т. Б., Зайченко В. С. Перспективні напрямки розвитку терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози лікарськими засобами рослинного походження. Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з’їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. : у 2 т. Х : НФаУ, 2016. Т. 2. С. 41.
2. Михайлова Т. А. Фітопрепарати у лікуванні пацієнтів з хронічним простатитом і ранніми стадіями доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Здоров’я чоловіка. 2013. № 3. С. 54–57.
3. Мига М. М. Фармакогностичне вивчення деяких видів роду Шавлія (Salvia L.) флори України для створення нових лікарських засобів : дис. канд. / Мига Михайло Мирославович – Харків, 2020. – 221 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.
5. Компендіум лікарських засобів – Режим доступу: <https://compendium.com.ua>
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. 1128 с.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий

фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. 732 с.

1. Nikavar B, Abolhasani L, Izadpanah H. Alpha-amylase inhibitory activities of six salvia species. Iran J Pharm Res. 2008;7:297–303.
2. Sereda P. I., Maksyutina N. P., Davtyan L. L. Pharmacognosy Medicinal plant raw materials and phytoremedies / Under the general editorship of Professor Sereda - Vinnytsia: NOVA KNYGA, 2006 – 352 p.
3. Kovalev V.M., Pavlii O.I., Isakova T.I. Pharmacognosy with the basics of plant biochemistry at hand. For university students pharmacy and pharmaceutics of higher med. education closing III-V level of accreditation. (2nd ed.) - Kh. V-vo NFaU, - book. 2004 - 704 p.
4. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.
5. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України ІІІ-IV рівнів акредитації / Тихонов О. І., Ярних Т. Г.; за ред. О. І. Тихонова. – Вид.4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с
6. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5: 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
7. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів: наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 // Офіційний вісник України від 2006. № 47.
8. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – .№ 123.
9. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України ІІІ-IV рівнів акредитації / Тихонов О. І., Ярних Т. Г.; за ред. О. І. Тихонова. – Вид.4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с
10. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5: 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
11. *Gorczyca P., Manniello M.* NSAIDs: Balancing the Risks and Benefits. *US Pharmacist*. 2016. V. 41 (3). P. 24–27.
12. *Bjarnason I., Scarpignato C.* Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroi­dal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018. № 154. P. 500–514.
13. *Ніженковська І. В., Цуркан О. О.* Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 58–61.
14. *Martina J., Stela J.* Bioactive Profile of Various Salvia officinalis L. Preparations. *Plants (Basel)*. 2019. № 8. P. 55.
15. *Ahmad G., Mahdi E*. Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components. *J Tradit Complement Med.* 2017. № 7 (4). P. 433–440
16. 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. doi:10.1097/DCR.0000000000001444PubMedGoogle ScholarCrossref.
17. 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. doi:10.1007/s10151-019-02136-1.
18. 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. doi:10.1001/jamasurg.2020.0788.
19. Ratto С, Parello А, Litta F. Hemorrhoids. Italy: Springer, Cham; 2018. P.483
20. Naderan M, Shoar S, Nazari M, Elsayed A, Mahmoodzaden H, Khorgami Z. A Randomized Controlled Trial Coparing Laser Intra–Hemorroidal Coaguation and Milligan–Morgan Hemorroidectomy. J Invest Surg.2017 Oct;30(5):325–31. Борко Є.А., Ковалевська І.В., Рубан О.А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *Вісник економічної науки України*. 2019. № 2 (37). С. 137-142. https://doi.org/10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142
21. Грошовий Т. А., Блажко І. В., Ширко А. Ю., Павлюк Б. В., Чубка М. Б. Порівняльний аналіз асортименту м’яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України Фармацевтичний часопис. – 2020. – № 4. – С. 40-46.
22. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.
23. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт. : О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
24. Олійник І. М. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ректальних лікарських засобів, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань/ І. М. Олійник, С. М. Феденько, М. І. Федоровська // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 1. – С. 81-86.
25. Соломчак П.В. Комплексне лікування хворих з хронічним гемороєм та гострими запальними процесами аноректальної зони / П.В. Соломчак, В.Д. Скрипко, Б.Г. Горбаль, І.В. Мельник // Art of Medicine. – 2020. – № 2 (14) – С. 82-85.
26. Захараш М.П., Балицький В.В., Курик О.Г. Лікування поєднаної патології анального каналу і прямої кишки з використанням електрохірургічного високочастотного апарата «ЕФА» Клінічна хірургія. Київ: Жовтень. 2018 рік; 85(10):33-35
27. Joshi V, Yashaswini G, Acharya A, Bheemachari, Annegowda HV, Niraula B. Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug.3 Biotech. 2019;9: 248.
28. Maqbool MA, Mishra MK, Pathak S, Kesharwani A, Kesharwani A. Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2017;7:882-893.
29. С. Борисенко,О. ГлущенкоЗастосування шавлії лікарської листя у виробництві лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів:* матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 року, Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 2022. С. 7-9
30. Борисенко С.С., Глущенко О. М. Аналіз запатентованих засобів з шавлією лікарської (Salvia officinalis). *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали ІI Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 219 (Серія «Наука»)*. Харків, 2022. С. 118-119.
31. Борисенко С.С., Глущенко О.М., Бут О. В.Розробка складу ректальних супозиторіїв на основі біологічно активних речовин природного походження. *PLANTA+. Наука, практика та освіта:* матеріалиІV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 20 лютого 2023 року, Київ, НМУ ім. О.О. Богомольця, 2023. С.158-159