

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Кваліфікаційна випускна робота
на тему
«Удосконалення технології супозиторіїв з олією гуньби сінної»

Виконав: здобувачка вищої освіти 5 курсу, М 3А
напрямку підготовки (спеціальності)

22 Охорона здоров'я

(шифр і назва напрямку підготовки, спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(назва освітньої програми)

Козлик Юлія

Керівник к.фарм.н., доцент, Козіко Н.О.

Рецензент : к.фарм.н., доцент, Підченко В.Т.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
1.1. Пролеми проктологічних захворювань в Україні.....	12
1.2. Біологічно активні речовини олії гуньби сінної та їх властивості	16
1.3. Особливості ректальних лікарських форм.	19
Висновки до розділу 1.....	20
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ	
ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	21
2.1. Дизайн досліджень.....	21
2.2. Характеристика об'єктів дослідження.....	23
2.4. Методи дослідження.....	29
Висновки до розділу 2.....	33
РОЗДІЛ 3. УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З ОЛІСЮ	
ГУНЬБИ СІННОЇ	34
3.1. Технологічні дослідження супозиторіїв.....	34
Висновки до розділу 3.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39

АКІ – активний косметичний інгредієнт

СО – супозиторні основи

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна Фармакопея України

СЗ – серцеві захворювання

ЛП – лікарський препарат

МЛФ – м'ягка лікарська форма

Abstract

A significant increase in the incidence of proctological diseases, in particular, hemorrhoids, which is becoming an epidemic in industrialized countries, affecting a large number of people of working age, a rather long period of rehabilitation - features that make hemorrhoids one of the unsolved medical and socio-economic problems of mankind. According to the data of domestic and foreign coloproctological centers, about 32% of patients with chronic hemorrhoids require surgical intervention, which is why operations for hemorrhoids occupy the first place in the structure of patients of any coloproctological department or center [25].

Which proves the necessity of creating a domestic proctological remedy in the form of candles for the treatment of this pathology and its prevention in order to reduce the number of surgical interventions with raw materials of natural origin.

The development of a new effective drug in the form of rectal suppositories for the treatment and prevention of proctological diseases is increasingly relevant today, as the number of patients with these pathologies is growing every year with a steady increase. These diseases negatively affect the physical and psychological health and quality of life of Ukrainians in general.

A very important point in improving the composition and production technology of suppositories is the primary research of their physico-chemical and pharmaco-technological properties, which can affect their consumer qualities and the mode of conducting the technological process.

In recent years, the demand for the use of compounds of natural or plant origin as active agents has grown quite significantly. We paid special attention to fenugreek oil.

Вступ

Актуальність теми. Потреба вітчизняної медицини у нових фармакотерапевтичних засобах для профілактики та лікування проктологічних захворювань, зокрема простатиту та цього ускладнень, стабільно підвищується так як, компютеризація життя підвищує «сидячий» образ життя, що сприяє збільшенню випадків даної патології. Геморой — одне з найпоширеніших захворювань прямої кишки. За даними деяких авторів [26], розповсюдженість такої пролематики становить по деяким розрахункам близько 111–147 випадків на 1000 дорослого населення. Кількість захворювання на геморой у структурі колопроктологічних захворювань займає значне місце від 29 до 41 % [23]. Геморой, захворювання анусу, вражає як чоловіків, так і жінок, про що свідчить його властива осолівість. Статистика показує, що частота виникнення цього неприємного стану майже однакова серед обох статей. Це хвороба, яка може виникнути в будь-якому віці, але найбільше вона поширена серед осіб від 23 до 50 років, які перебувають у періоді активності та працездатності.

Проктологічні захворювання, зокрема геморой, стають значною соціальною проблемою через їх високу поширеність. До 80% людей у віці від 23 до 50 років зіткнуться з цією хворобою, що викликає не лише фізичні турботи, а й психологічні труднощі.

Для багатьох, геморой стає перешкодою в звичайному житті, спричиняючи дискомфорт, біль та інші неприємні симптоми. Ця проблема може призвести до погіршення якості життя, впливаючи на робочу продуктивність та загальний стан здоров'я.

Одним із ключових аспектів управління гемороєм є правильний спосіб життя та харчування. Регулярна фізична активність, вживання води та багатофункціональна дієта з високим вмістом волокон можуть допомогти у профілактиці та полегшенні хвороби.

Важливо також вчасно звертатися до фахівців, якщо з'являються симптоми геморою. Сучасна медицина пропонує різноманітні методи лікування, включаючи консервативні та хірургічні підходи. При ретельному дотриманні

рекомендацій лікаря та своєчасному лікуванні можна досягти позитивних результатів та полегшити стан хворого.

Отже, геморой не тільки впливає на фізичне здоров'я, але і стає суттєвою проблемою соціального характеру, вимагаючи своєчасного втручання та комплексного лікування для забезпечення якісного життя пацієнтів. Тому, удосконалення технології нового лікувального засобу у вигляді супозиторіїв для профілактики проктологічних захворювань - актуальне завдання розвитку вітчизняної фармацевтичної науки.

Об'єкти дослідження: олія пажитника, супозиторні основи.

Предмет дослідження: удосконалення технології супозиторів для лікування та профілактики проктологічних захворювань з олією пажитника.

Методи дослідження. Для досягнення поставлених у кваліфікаційній випускній роботі завдань використовувались загальноприйняті засоби фармако-технологічних досліджень згідно Державної фармакопеї, зокрема технологічні, фізико-хімічні та математичні методи.

Обробка отриманих експериментальних даних проведено при застосуванні методик статистичного аналізу даних відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Для досягнення мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати і узагальнити дані літератури щодо сучасних стану рослинних засобів на основі рослинних компонентів при лікуванні та профілактики даної патології,

- удосконалити підходи щодо вибору ключових факторів: виду супозиторної основи, вибору способу введення активних компонентів в супозиторну основу, застосування нових технологічних прийомів для удосконалення технології супозиторіїв;

- вивчити структурно-механічні та реологічні властивості супозиторів.

Практичне значення: В результаті проведених власних фармако-технологічних, реологічних досліджень удосконалили технологію ректальних свічок з олією пажитника. Дані що отримали можуть ути ґрунтом для пошуку

нових принципів фармако-технологічної розробки та створення нових супозиторіїв для виготовлення в умовах аптеки.

Апробація результатів випускної кваліфікаційної роботи. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені під час виступу на конференції молодих вчених ім.Киселя в НМУ ім.О.О. Богомольця (2023 рік).

Публікації. За темою кваліфікаційних досліджень опубліковано тези доповідей у збірнику тез доповідей конференції молодих вчених ім.Киселя в НМУ ім.О.О. Богомольця (2023 рік).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Пролеми проктологічних захворювань в Україні

Останнім часом українські проктологи констатують неухильне постійне зростання кількості захворювань товстої кишки, анального каналу і промежини. Помітне зростання частоти найрозповсюдженіших проктологічних захворювань осололиво геморою [16].

Важливим аргументом є розуміння того беззаперечного факту, що запальний процес при захворюваннях проктологічного профілю представляє собою поєднання типових патологічних показників: запалення, мікроциркуляторні судинні порушення, біль, та дисфункція сфінктерного апарату, які досить часто розвиваються майже одночасно [9]. Для можливого вирішення проблематики медикаментозного лікування такої групи захворювань актуальною є розробка вітчизняних засобів, які мають широкий спектр терапевтичної дії, бути доступними для споживачів, і можуть чинити комплексний вплив на ключові ланки патогенезу розвитку таких захворювань та певні клінічні ознаки.

У структурі проктологічної патології осололиве займає третє місце, поступаючись за поширеністю лише геморою і коліту [23].

Проктологічні захворювання поділяються на гострі та хронічні в залежності від їхнього клінічного перебігу. Гострий перебіг характеризується тим, що гемороїдальні прояви, як правило, загоюються самі собою або під впливом відповідної терапії. Найчастіше процес загоєння відбувається протягом 6–8 тижнів після виникнення симптомів.

У великій кількості випадків гострий геморою відзначається тим, що терміни відновлення здоров'я можуть значно зменшитися за умови правильної та своєчасної медичної допомоги. Для багатьох хворих це еле подолати труднощі, і загоєння відбувається без наслідків для загального стану здоров'я.

Насупроти цього, хронічний геморої може виявитися більш складним в лікуванні, оскільки він часто супроводжується важкими симптомами та може виникнути рецидивами. При цьому важливо враховувати не лише фізичний, але і психологічний аспект лікування, оскільки пацієнти з хронічним гемороєм можуть відчувати емоційний дискомфорт.

Управління хронічним гемороєм передбачає комплексний підхід, який включає консервативні та хірургічні методи. Окрім того, важливо враховувати фактори ризику та проводити профілактичні заходи для попередження можливих загострень.

Узагальнюючи, розрізняючи гострий та хронічний геморої, необхідно підкреслити, що кожен випадок вимагає індивідуального підходу до лікування та уважної уваги до фізичного та психічного благополуччя пацієнта. [39]. Проте, у визначеній категорії пацієнтів, ця ситуація розвивається інакше, що може призвести до необхідності проведення хірургічних втручань. Цей важливий медичний аспект добре відомий і вивчений, і його наслідки стають досить суттєвими для дорослого населення розвинених країн. Світова статистика показує, що частота виникнення такої проблеми становить приблизно 20–23 випадки на 1000 дорослого населення, і варто зазначити, що більше третини хворих – це люди працездатного віку.

За результатами досліджень, проведених різними науковцями і лікарями [2], встановлено, що частка пацієнтів із гемороєм в структурі колоректальних захворювань приблизно від 8,5 до 16 %. Це свідчить про серйозний медичний вплив цього стану на суспільство. Дуже суттєвим і важливим є те, що жінки страждають від геморою в 1,5–2 рази частіше, ніж чоловіки, що робить цю проблему ще актуальнішою та потребує більш прискіпливого вивчення та лікування.

Висока розповсюдженість у працездатному населенні та гендерні особливості в їх виникненні надають велике значення подальшому дослідженню та розробці ефективних підходів до профілактики та лікування цієї патології. Результати таких досліджень дають змогу зменшити вирішити та допомогти

покращити якість життя хворих, які стикаються з такими проктологічними проблемами. Важливі патофізіологічні ланки розвитку проктологічних захворювань відображені на рисунку 1.



Рис. 1 Патофізіологія проктологічних захворювань

Патофізіологічні механізми проктологічних захворювань на сьогоднішній день не встановлені [9]. Можливо, що певна травматизація викликає місцевий біль і спазм в анальному сфінктері. Такий спазм і як наслідок сильне послаблення тиску сфінктера може призводити до значного зниження кровотоку з

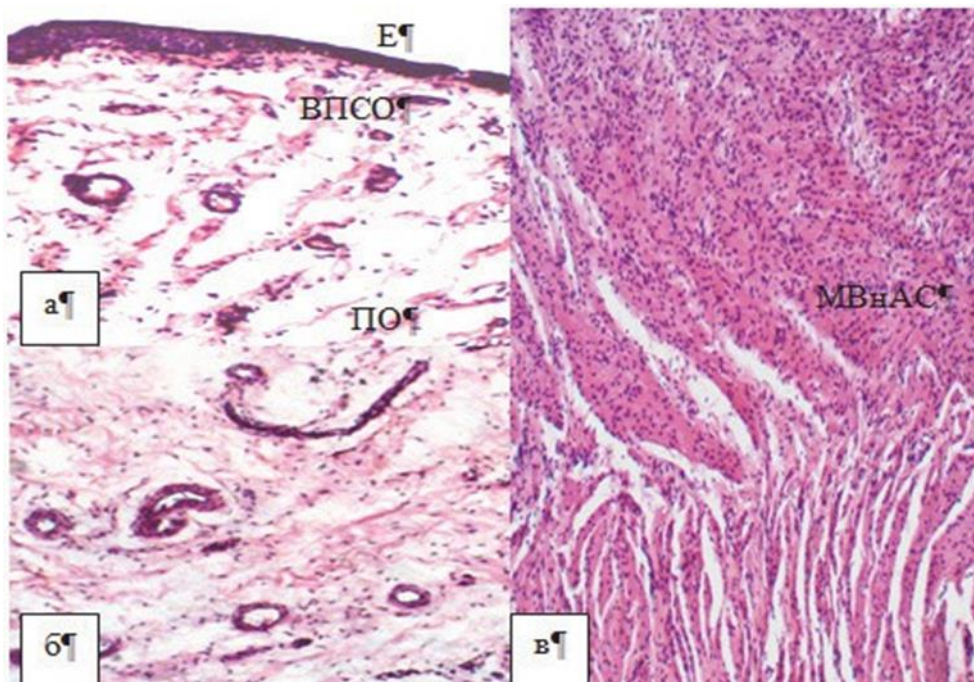
послідуючою ішемією і, накінець – до слабкого загоєння. Якщо це порочне коло не розірвати, проблема не зникає [10]. Такої думки притримуються і віддають перевагу, оскільки приблизно у 85 % хворих проктологічна проблема має погане кровопостачання. Проктологічні захворювання зустрічаються приблизно у 9 % хворих, частіше у молодих жінок або у пацієнтів з дисфункцією проктологічних захворювань. Менше ніж у 1 % можливе утворення навіть тріщин. Тоді такі проблеми можуть вирішуватися вже тільки хірургічним методом [12].

Розуміння, що перехід гострої фази геморою у хронічну скоріш за все розвивається за рахунок ішемізації тканин у проблемних зонах. Найважливіші патогенетичні механізми, які сприяють ішемізації тканин у певних локальних зонах, та є головними причинами трансформації в хронічну форму патологічного процесу зі стійким гіпертонусом [13]. Багаточисленні експериментальні дані та клінічні дослідження в різних країнах свідчать, що поява гіпертонусу та і виникнення шемії є основним фактором виникнення і утворення геморою [4], але у деяких випадках їх формування може утворюватися і при нормальних або навіть знижених (до 7 % спостережень) показниках тиску у гемороїдальній області в спокої. Враховуючи те, що патогенез проктологічних захворювань не зовсім з'ясований, не викликає заперечень той факт, що перехід гострої фази геморою у хронічну найчастіше розвивається за рахунок стійкого спазму, що є основною проблемою при лікуванні виразки. Постійність тонусу єв геморої призводить до значного підвищення тиску, що призводить до значного та стійкого зменшення тканинної перфузії та пригнічення загоювальних процесів [1,12].

Останні роки уявлення про процес розвитку геморою значно змінилася за рахунок утворення ролі імунних механізмів у формуванні запального прогресування процесу. Іноземними вченими досліджено зниження анадермальної перфузії, яка сприяє погіршенню функціонування ендотелію. Циркулюючі антиендотеліальні антитіла у хворих викликають зміни синтезу оксиду азоту, який бере участь у регуляції м'язового тонусу та локального

кровотоку, і провокують виділення прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, підтримують локальний запальний процес [15].

Антитіла до ендотелію виявляють у пацієнтах на проктологічні захворювання. Проктологічні захворювання охоплюють широкий спектр патологій, від анальних тріщин, геморою до важких захворювань, таких як рак прямої кишки. Етіологія цих захворювань може бути різноманітною. Наприклад, у виникненні анальних тріщин можуть впливати такі фактори, як травмування слизової оболонки, несприятливі умови проходження калових мас, порушення кровообігу та навіть неправильний стиль харчування. Геморою може бути наслідком збільшення тиску у венах кишківника чи ануса, а також наслідком порушення функції клапанів у венах.



Патогенез цих захворювань визначається послідовністю подій та механізмів, які приводять до їх розвитку. Наприклад, у випадку геморою, формування вузлів відбувається через поєднання факторів, таких як збільшення тиску у венах та послаблення тканин, що оточують кишківник. Розуміння цих процесів дозволяє лікарям розробляти оптимальні плани лікування та профілактики.

Також важливо відзначити, що рак прямої кишки, як серйозне захворювання, має свою власну етіологію та патогенез. Поширені фактори

ризикую включають генетичні передумови, вплив дії канцерогенних речовин, погані звички харчування, а також певні вірусні інфекції.

Глибоке вивчення етіології та патогенезу проктологічних захворювань є ключовим для розробки ефективних стратегій лікування та профілактики цих станів. Дослідження цих аспектів сприятиме розробці новітніх та більш ефективних методів лікування, що спрямовані на покращення якості життя пацієнтів та зменшення поширеності цих захворювань [10].

Сьогодні існують різні методики стійкого зниження тонуусу в області гемороїдальних вузлів, у тому числі й такі, що передбачають використання фармакологічних агентів.

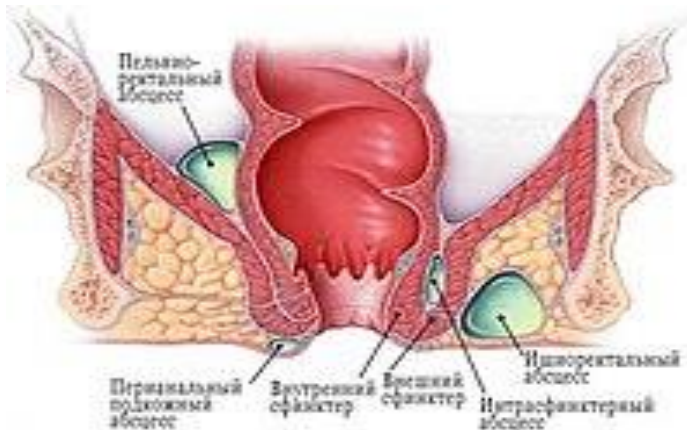
Патогенез цих захворювань визначається послідовністю подій та механізмів, які приводять до їх розвитку. Наприклад, у випадку геморою, формування вузлів відбувається через поєднання факторів, таких як збільшення тиску у венах та послаблення тканин, що оточують кишківник. Розуміння цих процесів дозволяє лікарям розробляти оптимальні плани лікування та профілактики.

Також важливо відзначити, що рак прямої кишки, як серйозне захворювання, має свою власну етіологію та патогенез. Поширені фактори ризику включають генетичні передумови, вплив дії канцерогенних речовин, погані звички харчування, а також певні вірусні інфекції.

Глибоке вивчення етіології та патогенезу проктологічних захворювань є ключовим для розробки ефективних стратегій лікування та профілактики цих станів. Дослідження цих аспектів сприятиме розробці новітніх та більш ефективних методів лікування, що спрямовані на покращення якості життя пацієнтів та зменшення поширеності цих захворювань. [35].

Фармакологічні агенти стали важливою складовою лікування геморою, оскільки вони можуть забезпечити зволоження, зменшення запального процесу, зниження тонуусу та полегшення симптомів. Одним із популярних засобів є препарати у вигляді мазей, гелів або свічок, що містять різні активні компоненти, такі як зволожувачі, анестетики, антизапальні речовини тощо. Вони сприяють

зменшенню дискомфорту, свербіжу та запаленню в області гемороїдальних вузлів.



Деякі препарати містять речовини, які здатні покращити кровообіг у порожнині кишечника та в околицях ануса, що сприяє зменшенню утворення нових вузлів та полегшує проходження калу. Ці фармакологічні засоби можуть бути ефективними, особливо у легких стадіях захворювання.

Крім того, існують системні препарати, такі як флеботоніки, які сприяють покращенню стану вен та зменшують їхню проникність, що може бути корисним при гемороїдальних вузлах. Ці засоби можуть допомагати у зменшенні збільшення вузлів та сприяють загоєнню уражених тканин.

Таблиця 1.1

**Асортимент і склад лікарських засобів, представлених на
фармацевтичному ринку України для місцевого лікування
проктологічної патології**

№ з/п	Найменування, лікарська форма	Активні компоненти
1	2	3
1	ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ, Dr. Kade (Німеччина), мазь туба 25 г, з аплікатором, № 1	Інактивовані мікробні клітини <i>E. coli</i> , Гідрокортизон
2	ПОСТЕРИЗАН ФОРТЕ, Dr. Kade (Німеччина), суп. стрип, № 10	Інактивовані мікробні клітини <i>E. coli</i> , Гідрокортизон
3	РЕЛІФ® УЛЬТРА, Bayer Consumer Health (Швейцарія), суп. ректал., № 12	Гідрокортизон, Цинку сульфат
4	УЛЬТРАПРОКТ, Bayer Consumer Health (Швейцарія), мазь ректал. туба з наконечником 10 г, № 1	Флуокортолон, Цинхокаїн

5	УЛЬТРАПРОКТ, Bayer Consumer Health (Швейцарія), суп. стрип, № 10	Флуокортолон
6	РЕЛІФ® АДВАНС, Bayer Consumer Health (Швейцарія), мазь ректал. туба 28,4 г, з аплікатором, № 1	Бензокаїн
7	РЕЛІФ® АДВАНС, Bayer Consumer Health (Швейцарія), суп. ректал., № 12	Бензокаїн
8	АНЕСТЕЗОЛ®, Лекхім ПАТ (Україна, Київ), суп., № 5	Бензокаїн, Вісмуту субгалат, Цинку оксид, Ментол
9	ГЕМОПРОКТ, Фармекс Групп ТОВ (Україна, Бориспіль), суп. ректал. стрип, у пачці, № 10	Бензокаїн, Вісмуту субгалат, Цинку оксид, Ментол
10	НОВОКАЇН, Монфарм АТ (Україна, Монастирище), суп. ректал. 0,1 г стрип, у пачці, № 10	Новокаїн
11	АНУЗОЛ, Stada (Німеччина), суп. ректал., № 10	Ксероформ, Екстракт беладони, Цинку сульфат
12	АНУЗОЛ, Монфарм АТ (Україна, Монастирище), суп. ректал. стрип, № 10	Ксероформ, Екстракт беладони, Цинку сульфат

Крім фармакологічних методів лікування, існують і інші консервативні підходи до лікування геморою, такі як зміни в харчуванні, збагачення раціону клітковиною, зменшення тривалості сидячого положення, використання спеціальних гігієнічних процедур та фізичні вправи.

Це важливе різноманіття підходів надає лікарям можливість підібрати оптимальні методики для кожного пацієнта з урахуванням його стану, стадії захворювання та індивідуальних особливостей, забезпечуючи ефективне та стійке зниження тонузу в області гемороїдальних вузлів. Для досягнення цієї мети, у лікуванні анальних тріщин зазвичай використовують препарати трьох основних груп: нітрати (що виступають як донатори оксиду азоту), блокатори кальцієвих каналів та препарати ботулотоксину. Нітрати, розширюючи судини та покращуючи кровопостачання в поразеній ділянці, сприяють зменшенню болю та запаленню. Блокатори кальцієвих каналів, знижуючи стягнення м'язів, сприяють зменшенню тонузу сфінктера та полегшенню проходження калу через

анус. Крім того, препарати ботулотоксину, які розслаблюють м'язи, здатні ефективно зменшити тиск в області анального каналу, що сприяє полегшенню болю та загоєнню тріщин.

Ці методики спрямовані на покращення стану пацієнтів, забезпечуючи їм заспокоєння та покращення якості життя. Важливо відзначити, що використання фармакологічних засобів у такому лікуванні дозволяє уникнути більш інвазивних процедур у більшості випадків. Це надає можливість пацієнтам уникнути складних хірургічних втручань та сприяє швидшому одужанню.

Враховуючи різноманітність застосування та ефективність фармакологічних методів у лікуванні геморою, важливо підкреслити їх значення та потенціал у досягненні успішних результатів у лікуванні цього патологічного стану. Такий комплексний підхід дозволяє мінімізувати біль та дискомфорт у пацієнтів, забезпечуючи їм можливість покращити якість життя та швидше повернутися до повсякденних активностей.[8].

Як основні препарати першої лінії у багатьох колопроктологічних центрах найчастіше обирають донатори оксиду азоту [10]. Нітрати показують подвійний ефект: сприяють загоєнню проктологічних тріщин, завдяки зниженню тонуусу в задньому проході, і підвищують кровотік підвищуючи вазодилатацію [7]. У великій кількості пацієнтів може знижуватися вже через 5 хвилин після використання препарату зі зниженням болю в анальному каналі [2]. За кордоном ефективно впроваджують у практику 0,2 % нітрогліцеринову мазь, яку вводять в анальний канал 2–3 рази на день протягом 4–8 тижнів. Ефекти терапії залежать від частоти аплікації мазі і тривалості лікування. Приблизно у 45–60 % хворих загоєння ХАТ відбувається протягом 1–2 місяців, проте у кожного другого з них у терміни від декількох місяців до одного року спостерігається рецидив захворювання [12].

Далеко не всі пацієнти можуть пристосуватися до проведеного лікування і змушені його достроково переривати через появу таких побічних ефектів, як головний біль (у 40 % пацієнтів), тахікардія, ортостатична гіпотензія, запаморочення (у 20–60 % хворих), які значно знижують якість їх життя. У

зв'язку з цим приблизно 20 % хворих змушені припинити лікування нітратами [88, 129, 185].

Вважається, що присутність таких ознак, як пектиноз, сторожовий горбок розміром більше 1 см, що випадає з анального каналу, у хворого з анамнезом захворювання більше шести місяців об'єктивно знижує ймовірність загоєння на фоні терапії нітратами [100].

Є дані про дещо вищу ефективність ізосорбіту динітрату порівняно з нітрогліцерином. При застосуванні цього препарату у вигляді 1 % мазі загоєння спостерігали у 80–85 % хворих [124].

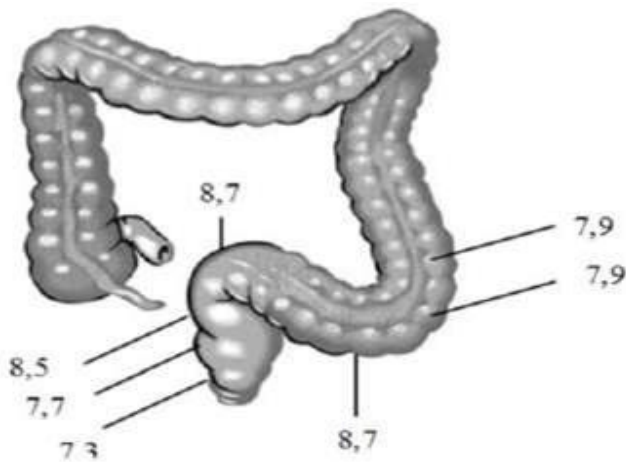


Рис. 1.4 Значення рН середовища аноректальної зони у залежності від відділів прямої кишки

Ефективним методом фармакотерапії вважається застосування ботулотоксину [5]. Це нейротоксин, який продукується *C. botulinum* та здатний порушувати нервово-м'язову передачу за рахунок посилення рецепторобумовленого ендоцитозу ацетилхоліну на рівні пресинаптичних нервових закінчень холінергічних нейронів [7]. Після блокади синаптичної передачі ботулотоксином тонус м'язів знижується та розвивається їх атрофія. Пошкоджені нервові закінчення не дегенерують, але блокада виділення ацетилхоліну залишається незворотною [4]. Нервово-м'язова передача може відновитися тільки після проростання нових нервових закінчень і формування нових синаптичних контактів протягом 2–3 місяців [6].

Клінічний ефект ботулотоксину залежить як від способу його введення, так і від індивідуальних особливостей хворого [7]. Найчастіше ефективна доза препарату залежить від маси м'язів, що інфільтруються препаратом, а також чутливості хворих до препарату, яка може бути різною. Крім того, початково висока чутливість до ботулотоксину у деяких пацієнтів може знижуватися при повторних курсах терапії через вироблення антитіл, що нейтралізують токсин [17].

Ін'єкції ботулотоксину, як правило, добре переносяться хворими. Після ін'єкції токсин поширюється в м'язах та інших тканинах [89]. При цьому ступінь впливу препарату на м'язи знижується зі збільшенням відстані від місця введення. Системні ефекти (загальна слабкість), обумовлені потраплянням препарату у кров, рідкісні [98]. Тим не менш ботулотоксин не слід застосовувати у хворих на міастенію та у тих, хто отримувал аміноглікозиди [18].

Для лікування ботулотоксином використовують стандартні препарати «Ботокс» і «Диспорт» [1]. Причому 1 од. ботоксу за своєю ефективністю еквівалентна 3–5 од. диспорту. Зазвичай вводять 15–20 од. ботоксу під контролем пальця в нижнє півколо на відстані 1–1,5 см від зубчастої лінії (в положенні пацієнта на лівому боці в праву бічну стінку ануса). Деякі проктологи одночасно вводять в обидва півкола по 20 од. ботоксу (всього 40 од.). Рідше цей препарат вводять у зовнішній анальний сфінктер або у міжсфінктерний простір [159].

Одна ін'єкція препарату у ВНАС приводить до стійкого зниження його тонузу приблизно на ту саму величину, що досягається одноразовим введенням в анальний канал нітрогліцерину (на 25–30 %), але ефект від неї зберігається протягом 2–3 місяців. Це сприяє створенню стабільних умов для загоєння ХАТ. Повне загоєння тріщин відбувається в середньому в 80–90 % хворих у термін до 3-х місяців. При цьому тимчасові побічні ефекти терапії (нетримання калу і газів) спостерігають у 4–10 % пацієнтів. Збільшення дози ботоксу до 30 од. приводить до зростання ймовірності загоєння до 96 %, але при цьому частіше реєструють виникнення інконтиненції [87].

Більшість колопроктологів місцеві побічні ефекти лікування ботулотоксином оцінюють як рідкісні і незначні, водночас підкреслюючи відносно високу вартість цього виду терапії, порівняно з витратами на хірургічне втручання. Існує метод терапії, що включає поєднане використання ботулотоксину і нітратів [88].

Одним напрямків фармакотерапії ХАТ із клінічно доведеною ефективністю є застосування блокаторів кальцієвих каналів. Препарати цієї групи стійко знижують тонус ВНАС як при системному, так і при місцевому застосуванні. У дослідженнях встановлено, що топічний дилтіазем значно знижує тонус анального сфінктера і досягає аналогічного ефекту загоєння тріщин, як при застосуванні топічних нітратів, але без побічних ефектів [12, 16].

Проктологічні захворювання є серйозною проблемою, і в сучасному світі велика увага приділяється пошуку ефективних та безпечних методів їх лікування. Один із перспективних напрямків – використання засобів на рослинній основі. Рослинні препарати вже давно використовуються в традиційній медицині для лікування захворювань кишечника та проктологічних проблем.

Однією з причин популярності рослинних засобів є їх природність та мінімальна кількість побічних ефектів порівняно із хімічними препаратами. Зокрема, екстракти лікарських рослин, таких як календула, чорниця, шалфей, мають протизапальні та загоюючі властивості, сприяючи швидшому одужанню в разі геморою, анальних тріщин чи запальних процесів.

Деякі рослинні компоненти можуть допомагати зменшити біль та неприємні відчуття, пов'язані з проктологічними захворюваннями. Наприклад, алое вера часто використовується для зняття запалення та полегшення болю. Також важливо відзначити, що рослинні компоненти можуть покращувати кровообіг у прямій кишці, сприяючи швидшому загоєнню уражених тканин.

Ще однією перевагою рослинних засобів є їх висока доступність та можливість використання в домашніх умовах. Це знижує витрати на лікування та робить його більш комфортним для пацієнта. Крім того, багато рослинних

препаратів мають виражений противірусний та антисептичний ефект, що допомагає у боротьбі з інфекціями та запобігає їх повторному виникненню.

Незважаючи на всі переваги, важливо пам'ятати, що перед початком будь-якого лікування проктологічних захворювань, найкраще звернутися до лікаря. Професійна консультація дозволить правильно діагностувати проблему та підібрати оптимальний курс лікування, який може включати в себе як рослинні, так і інші методи.

Усе більше досліджень та практичних досвідів свідчать про ефективність рослинних препаратів у лікуванні проктологічних захворювань. Однак кожен випадок є індивідуальним, і тому важливо підходити до вибору методів лікування з урахуванням особливостей організму та порад лікаря. Проведене порівняльне рандомізоване клінічне дослідження ефективності пероральних дилтіаземів у порівнянні з топічними при проктологічних захворювань встановило, що загоєння тріщини було повним у 15 пацієнтів (65 %) при застосуванні топічних форм дилтіаземів проти 9 (38 %), які отримували пероральний дилтіазем. У цьому ж дослідженні на фоні перорального дилтіазему реєструвалися побічні ефекти у 8 пацієнтів (23 %): висипання (у 2 пацієнтів), головний біль (у 2 пацієнтів), нудота або блювота (у 3 пацієнтів), порушення смакового та нюхового сприйняття, а при застосуванні топічних форм препарату побічні реакції не були зареєстровані [7].

Отже, і пероральний, і топічний дилтіазем сприяють загоєнню хронічної анальної тріщини, але топічний дилтіазем є більш ефективним, досягаючи показників загоєння як і при застосуванні топічних нітратів, маючи значно меншу кількість побічних ефектів [6, 10].

Таким чином, застосування топічних ректальних засобів із лікарськими препаратами, здатними знижувати м'язовий тонус внутрішнього анального сфінктера, а саме: з ботулотоксином, нітратами, антагоністами кальцію – ніфедипіном та дилтіаземом є ефективним для лікування анальної тріщини та інших патологічних станів проктологічного профілю, де має місце підвищення тонусу внутрішнього анального сфінктера. До них відносять геморої з наявною

АТ, що супроводжуються спазмом внутрішнього анального сфінктера, та постгемороїдектомовані стани.

1.2. Властивості олії гуньби сінної

Вибираючи сировину для виготовлення ректальних супозиторіїв, слід враховувати не лише наявність білка, але й її амінокислотний, вітамінний та мінеральний склад. У табл. 1 узагальнено і наведено результати аналітичних досліджень [13] щодо усередненого хімічного, мінерального, вітамінного й амінокислотного складу білоквмісних культур сочевиці, нута і гуньби сінної. Сочевиця є джерелом рослинного білка і харчових волокон, а також резистентного крохмалю. У бобах сочевиці містяться такі мікроелементи як залізо, магній та цинк, які є найбільш дефіцитними в раціоні людини. Сочевиця містить достатню кількість клітковини, яка допомагає знизити рівень холестерину і поліпшує травлення. До того ж, наявні в ній мікроелементи та вітаміни можуть знижувати кров'яний тиск, захищати серце і підтримувати утворення червоних кров'яних тіл [4]. Вміст білка в нуті складає 20–32%. Цей показник нижчий, ніж у сої, гороху і бобів, проте перевагою нуту є збалансованість за амінокислотним складом. Крім того, нут є джерелом лецитину, рибофлавіну, тіаміну, нікотинової кислоти, холіну та мінералів, таких як селен, фосфор, калій і магній. Слід зазначити, що селен в нуті міститься у вигляді селен-метіоніну, який добре засвоюється в організмі. При пророщуванні нуту збільшується кількість білка, ферментів, флавоноїдів, каротиноїдів, есенціальних жирних кислот тощо. [5]. Насіння пажитника відрізняється підвищеним вмістом мінеральних речовин. Особливо важливо зазначити такі мікроелементи, як магній, селен і хром, які виявляють антиоксидантні властивості, захищають організм від передчасного старіння та онкологічних захворювань. Пажитник містить легкозасвоюваний білок і жири рослинного походження, полегшує засвоєння вуглеводів. Також насіння пажитника містить алкалоїди, ефірні олії, стероїдні сапоніни, флавоноїди, кумарини, полісахариди,

білки, вуглеводи та вітаміни. Відзначається [7], що насіння пажитника знижує рівень холестерину в плазмі крові, має анаболічну, седативну, обволікаючу дію; підсилює захисні властивості організму; зміцнює нервову систему; нормалізує артеріальний тиск і тонізує серцевий м'яз.

Trigonella foenum graecum (гуньба сінна) відноситься до сімейство Fabaceae. Це лікарська рослина, яка використовується для лікування різних захворювання, такі як діабет, запалення, рак, гіперхолестеринемія, репродуктивна дисфункція та нейродегенеративні розлади. Століттями насіння пажитника використовували як вітрогонний, заспокійливий, відхаркувальний, проносний і шлунковий засіб агентів [1]. флавоноїди, алкалоїди, кумарини, вітаміни, вуглеводи (галактоманнан), сапоніни, тригонеллін, діосгенін і розчинні волокна, які відповідають за фармаколог ефекти. Проведені численні клінічні та доклінічні дослідження показали його антидіабетичний, антистерильний і антифертильний ефект. Крім того, він регулює вироблення ферментів, які контролюють рівень цукру в крові та допомагає знизити рівень холестерину [2]. Гіпоглікемічна дія пажитника відповідає фізіологічному і опосередковується глюкогеноподібним пептидом-1 рівні [3]. Крім того, він також регулює антиоксидантну і детоксикаційні ферменти для зменшення окислювального стресу. Флавоноїди і сапоніни, присутні в пажитнику, запобігають утворенню пухлин блокування утворення аддукту канцероген-ДНК [4].

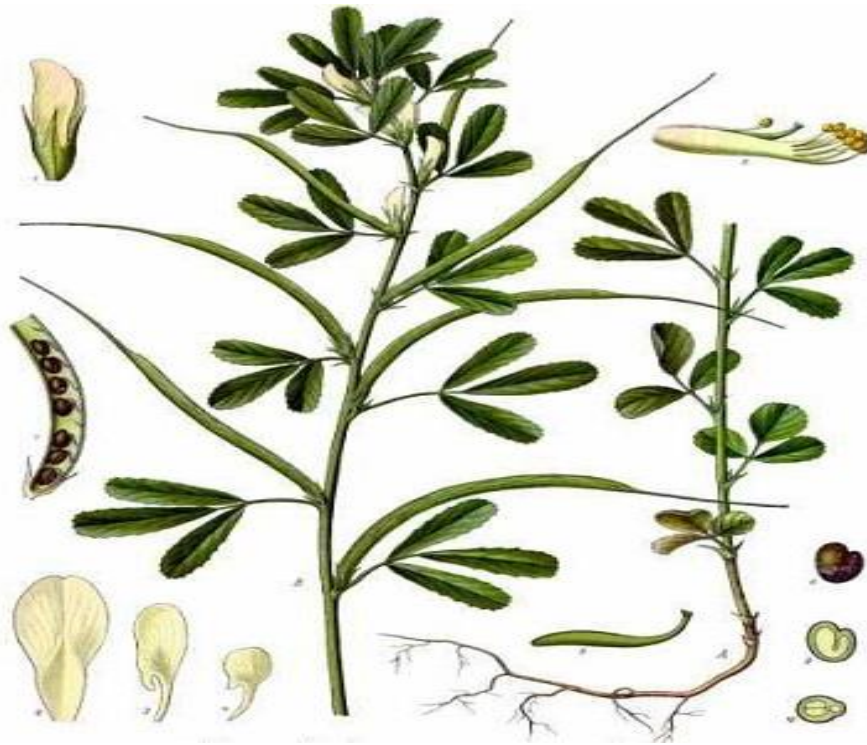
Активні компоненти пажитник, тобто 4-гідроксиізолейцин (4-ОН-Іле) і галактоманнан, як повідомлялося, знижує рівень глюкози в крові рівні та покращують ліпідний обмін *in vivo* [7]. Тригонеллін регулює регенерацію в клітин, секрецію інсуліну, ферменти бере участь у метаболізмі глюкози та збудливості нейронів [8]. Діосгенін пригнічує інвазію фактора некрозу пухлини, пригнічує проліферацію та посилює апоптоз. Пажитник насіння ефективно підвищують як загальний, так і вільний тестостерон, кількість сперматозоїдів і рухливість сперматозоїдів, таким чином сприяючи фізичному і сексуальне здоров'я [9]. Дослідження підтвердили традиційне використання пажитника в лікуванні різних проблем зі здоров'ям, таких як діабет, ренопротекторні

властивості при цукровому діабеті ускладнення та виразка шлунка. Також рекомендується бути використовується як білкова добавка (близько 20-30%), оскільки містить а високий рівень білка [10].

Вчені повідомили про кілька терапевтичних застосувань пажитник. Він показав протидіабетичну, гіпоглікемічну, антигіперліпідемічну, антифертильну, протиракову, протимікробну, протипаразитарну, стимулюючу лактацію, галактагогічну, гіпохолестеринемічну, імуномодулюючу, антиканцерогенну, протигельмінтну, антиноцицептивний, антиоксидантний, антимікробний, противиразковий, гастропротекторні та гепатопротекторні властивості.

Замочені на ніч насіння пажитника використовують для волосся і шкіри для м'якого та гладкого ефекту. Знижує ризик розвитку міокарда пошкодження та аномальне згортання крові, пов'язане з серцевими нападами та інсульту [10.] Допомагає зменшити вагу та лікує запалення. Ряд досліджень показали, що це також має антиканцерогенну властивість і нейропротекторну дію. Це багате джерело заліза, кальцію, сірки, хлору і вітаміни А і С. Раніше пажитник використовували як тонізуючий засіб ля лікування слабкості і набряків ніг. Це є зазвичай використовується для лікування менструальних болів і діє як а стимулятор лактації [11]. Його фармакологічні властивості проти хвороби були виявлені експериментально і клінічні дослідження [12, 13]. Активні компоненти пажитника повідомлялося про захисну дію проти хвороб, таких як діабет, нейродегенеративні розлади, різні захворювання серця ускладнення, рак, гіполіпідемічний, гастропротекторний ефект, артрит та ін.

Повідомлялося, що біоактивні компоненти пажитника, такі як галактоманнан, сапоніни, тригонелла, діосгенін і 4-гідроксіізолейцин, позитивно впливають на діабет. Кілька компонентів були виділені, і різні дослідження виявили їх дію на рівень цукру в крові [14].



Гуньба сінна контролює діабет за допомогою багатьох фізіологічних шляхів, таких як відновлення функції β -клітин підшлункової залози та інгібування активності сахарази, а також альфа-амілази. 4-гідроксиізолейцин безпосередньо індукує секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Екстракт сапоніну пажитника має протидіабетичну дію, гепатопротекторну та гіполіпідемічну дію [2, 15 - 17]. Сапоніни пажитника регулюють активність ферментів глікогену в кишечник і печінка щурів, підвищують вміст глікогену в печінці, знижують рівень глюкози в крові та покращують оральну толерантність до глюкози [18]. У дослідженні 15 пацієнтів з діабетом отримували насіння пажитника порошку протягом 10 днів, що призвело до значного зниження рівня глюкози натще, холестерину ЛПНЩ та ЛПДНЩ поліпшення толерантності до глюкози. Це також призвело до скорочення на 64% за 24 години екскреції глюкози з сечею [19]. Галактоманнан, один з компонентів пажитника, виявляє захист від діабет. Була проведена група з 32 пацієнтів (діабет 2 типу). галактоманнану і порівняно з контролем (32 хворих плацебо). Дослідження виявило помітне зменшення голодування глюкоза крові, HbA1c, загальний холестерин, тригліцериди та ліпопротеїни низької щільності. Загалом, галактоманнан може бути хорошим кандидатом на гіперглікемію та гіполіпідемію.

Діосгенін, а глікан у пажитнику прискорює метаболізм глюкози стимуляція адипоцитів, пригнічення запалення в жировій тканині тканини, а також зниження тригліцеридів у плазмі людей із ожирінням діабетичні миші. Під час досліджень було виявлено, що 10 г/40 мл рідкий екстракт пажитника може знизити рівень глюкози кров. Було виявлено, що його рідке дозування краще, ніж подрібнене і порошкоподібні форми [2].

Гепатопротекторна дія

Порушення функції печінки можна сприятливо вилікувати або контролюється додаванням антиоксидантів. Компоненти як діосгенін, сапоніни, флавоноїди та поліфеноли мають антиоксидантні, гіполіпідемічні та гіпохолестеринемічні властивості. В одному дослідженні пажитник покращив ліпідний профіль і вміст колагену у гепатотоксичних щурів Вістар у дозі 200 мг/кг на добу [20]. В іншому дослідженні пажитник знижував ліпиди агрегація в печінці за рахунок збільшення екскреції ліпідів з калом. Загальний холестерин сироватки, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни дуже низької щільності, холестерин і тригліцериди також були значно зменшено. Однак ліпопротеїни високої щільності а фракція холестерину залишалася незмінною [21].



Активний компоненти гуньби сінної, такі як 4-гідроксиізолейцин і галактоманнану, знизив рівень глюкози в крові та покращив ліпідний обмін.

Порушення метаболізму та печінки, що відбулося після ішемії-реперфузії можна запобігти пажитнику. Виявилось, що пажитник ефективний у зменшенні пошкоджень викликані ішемією-реперфузією. Було показано, що поліфеноли та флавоноїди допомагають при лікуванні печінки ішемія. Вплив екстракту пажитника на щурів показав що рівні аспартатамінотрансферази плазми сироватки, аланінамінотрансфераза і лактат Таким чином, рівень дегідрогенази був значно знижений виявляють гепатопротекторну дію [22].

Протираковий ефект

Гуньба сінна містить біоактивну сполуку «діосгенін», який є протираковим засобом [30]. Кілька досліджень показали користь пажитника проти ракових клітин шляхом індукції апоптоз. Діосгенін зупиняє фазу G1 клітинного циклу (в як клітини MCF-7, так і MDA-231) шляхом зниження регуляції цикліну D1 і cdk-2. Лікування діосгеніном показало підвищення регуляції p21 без залучення p53 в оброблені клітини. Це теж було виявлено, що він бере участь у підвищенні та зниженні регуляції білок, що бере участь в апоптозі клітин (in vivo, а також in vitro) [31]. Рівень Bcl2 знижений при раку молочної залози (PM3) клітин, і активність каспази 3 зросла в оброблених клітинах порівняно з контрольними клітинами. Результати показали, що діосгенін впливає на шлях апоптозу в ракових клітинах. Актопосередкована сигналізація, вирішальна для прогресування раку молочної залози клітин, знижувалася шляхом лікування діосгеніном [31]. Тимохінон і діосгенін мають протипухлинні властивості оскільки вони збільшують експресію апоптичних генів і каспази активність, інгібують фосфорилування Akt і JNK, і таким чином перешкоджає поділу клітин. Ці два біоактивні компоненти мають синергічні ефекти та антипроліферативні властивості [30]. А дослідження показало, що внутрішньоочеревинне введення в Екстракт насіння пажитника викликає 70% інгібування пухлинних клітин ріст порівняно з контролем і модульованим 1,2-індукований диметилгідразином окислювальний стрес печінки під час канцерогенез товстої кишки шляхом підвищення каталази, супероксиду активності дисмутази, глутатіон-s-трансферази в печінці оброблена тварина [4].

Пажитник має цитотоксичну властивість, який виявився корисним для профілактики та лікування раку [32]. За даними дослідження, лікування з 10-15 мкг/мл FE протягом 72 год показали пригнічення росту пухлини в клітинні лінії раку молочної залози, підшлункової залози та простати (PCa) [33].

Ефекти проти стерильності та безпліддя. Переваги пажитника для репродуктивного здоров'я включають регуляція статевих гормонів, життєздатності сперми, кількості сперматозоїдів і інші сексуальні розлади в обох статей. Біоактивний компоненти пажитника, такі як стероїдні сапоніни (Діосгенін і ямогенін), мають антистерильну та антиандрогенну дію. Згідно з деякими дослідженнями, сапонін зв'язується до рецепторів естрадіолу та модулює активність у щурів модель синдрому гіперстимуляції яєчників [34]. Діосгенін регулює сексуальну активність, стимулюючи гормони росту гіпофізу [35]. Діосгенін є попередником, який використовується для більшості комерційно доступних кортизону, прегненолону, прогестерон та інші стероїди. Щури, піддані дії пажитника порошок, масляний екстракт і водний екстракт змінюють статевий гормон рівень, кількість сперматозоїдів і життєздатність сперматозоїдів [35].

Антибактеріальна властивість

Антимікробні властивості пажитника стали популярними серед різноманітних трав'яних екстрактів. Ефективність пажитника проти багатьох бактерій була вивчена. Sulieman та ін. [36] вивчали антимікробні властивості пажитника проти Золотистий стафілокок, кишкова паличка, сальмонела *typhimurium* і *Aspergillus niger*. Вони повідомили, що 100% концентрована олія пажитника показала максимальне пригнічення проти *Escherichia coli*, а не проти *Salmonella typhimurium* і золотистий стафілокок. Етанольний екстракт пажитника посівного матеріалу також перевірено на 6 штамів бактерій, в т.ч Золотистий стафілокок, синьогнійна паличка, протей *mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* та *Vibrio parahaemolyticus*, з низькою або помірною активністю, за винятком on *Staphylococcus aureus* і *E. coli* [37]. Фітохімічний аналіз показав антибактеріальні властивості насіння пажитника екстракти завдяки наявності

алкалоїдів, флавоноїдів, дубильних речовин, сапоніни, терпеноїди та стероїди [38]. Антибактеріальна активність AgNPs, синтезованих з використанням екстракту листя пажитника був протестований проти *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *V. холери*, із зоною гальмування 6, 12, 11 і 6 мм, відповідно. Листя пажитника містять біоактивні компоненти, такі як флавоноїди, включаючи кверцетин, вітексин і кемпферол і глікозиди, фенольні сполуки, аскорбінова кислота, яка діє як біологічно активне джерело або відновник для синтезу наночастинок срібла [39]. Фітоскладові, особливо поліфеноли, показали від слабкого до сильного впливу на більшість перевірених штамів, з сильним антибактеріальним ефектом пажитника порівняно з водними екстрактами [40]. Дослідження *in vitro* на метанольній і петролейній ефірній екстракти насіння і каллусу витягнуті з експлантів гіпокотилів і сім'ядолей пажитника проти стандартних мікроорганізмів, *Bacillus*, Золотистий стафілокок, кишкова паличка, синьогнійна паличка *aeruginosa*, *Aspergillus niger* і *Candida albicans* антимикробна активність петролейного ефірного екстракту з інгібуванням зони $17 \pm 0,33$ мм і $15 \pm 0,57$ мм проти кишкової палички та *Staphylococcus aureus* відповідно, які були вищими ніж метанольний екстракт [41]. Мінімальна гальмівна зареєстрована концентрація (МІК) становила від 6,25 до 25 мг/мл Екстракт листя *Trigonella foenum-graecum*, показуючи значний антибактеріальні властивості, які можуть бути терапевтичними для широких яд мікроорганізмів, стійких до ліків, з мінімальною або відсутньою побічними ефектами [42].

Протигрибкові властивості

Мультирезистентні штами патогенних грибів призвели до використання лікарських рослин і виділених сполук з них за їх протигрибкові властивості. Екстракт пажитника було доведено, що він ефективний проти патогенних штамів грибів Види *Candida* [43]. Дослідження спиртового екстракту пажитник показав найвищу зону інгібування $16,510 \pm 0,85$ мм і 38,395% інгібування міцелію при використанні 100 мкл концентрація проти *Microsporum gypseum*. Такі протигрибкові властивість пажитника зумовлена наявністю вторинні метаболіти, такі як флавоноїди, сапоніни, алкалоїди, стероїди, та дубильні речовини [44].

Максимальна зона гальмування, тобто $20 \pm 0,88$ мм проти *Aspergillus niger* концентрацією 250 мг/мл та $17 \pm 0,57$ мм зони інгібування *Candida albicans* концентрація 250 мг/мл була зареєстрована нафтою ефірний екстракт насіння пажитника [41]. Новий дефенсин-подібний має протигрибковий пептид (Tf AFP) молекулярною масою 10,3 кД виділено з *Trigonella foenum graecum* (пажитника) і продемонстрував протигрибкові властивості проти фузаріозу *oxysporum*, *Fusarium solani* і *Rhizoctonia solan* грибновиди [45]. Елсіддінг та ін. [46] синтезоване срібло наночастинки з використанням екстракту пажитника як протигрибкового засобу проти *Candida albicans*. Три різні концентрації нітрату срібла змішували з екстрактом пажитника, який служив як відновник і генерував наночастинки срібла.

Висновки до розділу 1

1. Літературний аналіз довів, що зростаюча проблема проктологічних захворювань показав перспективність уведення до складу нових біогенних речовин природнього походження, які використовуються як для лікування так і для профілактики проктологічних захворювань. Цей сегмент є перспективним, що постійно розвивається.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Вибір концепції досліджень

Метою нашої кваліфікаційної роботи стало удосконалення технології супозиторіїв з олією пажитника для лікування та профілактики проктологічних захворювань.

Ефективність ректальних супозиторіїв залежить від комплексу факторів, найвагомим з яких є вплив активного фармацевтичного агента впливати на запалення. Ось тому, при удосконаленні технології ректальної форми у вигляді супозиторіїв першочерговою задачею постає дослідження фармако-технологічних властивостей.

Отже, проблематика проктологічних захворювань передчасного старіння є доволі перспективною і вирішується із запровадженням комплексного методологічного підходу, який мусить розроблятися відповідно до сучасних вимог [7].

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження в випускній кваліфікаційній роботі були компоненти супозиторної основи. Активним компонентом було обрано олію пажитника.

2.3. Характеристика допоміжних речовин

Поліетиленоксид-1500. Застосовується під назвами Macrogol (ДФУ I вид. Дод. I, С. 393), Macrogols (Ph. Eur. 5.5), Polyethylene Glycol (USNF 24). Виглядає як віскоподібна щільна маса білого, жовтуватого або злегка сіруватого кольору. Речовина добре розчинна у хлороформі, 95% спирті, воді очищеній. При цьому поліетиленоксид-1500 є практично нерозчинним в етері. Моногліцериди дистильовані (ТУ 10-04-02-89). Являє собою речовину з білим кольором (допускається наявність слабо-жовтуватого відтінку). Моногліцериди дистильовані (МГД) розчинні у хлороформі, жирах, ацетоні, воді після нагріву до 50-60°C. Широко використовується в технології космецевтичних, харчових засобів та фармацевтичних препаратів як емульгатор та стабілізатор консистенції.

Заводська жирова основа ЗЖО (ВФС 42-1622-81). Являє собою суміш кулінарного жиру «Фритюрний» (49-90%), масла какао або жиру кулінарного «Сало рослинне» (30%) та парафіну (10-21%) [93]. Розробка Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Ніжфарм») як носія для супозиторіїв. Масло какао (ДСТУ +5004: 2008). Крихка, ламка, тверда (при 16-18°C) маса від світло-жовтого до кремового кольору (при прогрітій біліє) з характерним приємним запахом. Прозорість розплаву при 40°C повна, допускається наявність незначної кількості частинок какао тертого. Густина при 20°C 937-960 кг/м³, температура плавлення 32-35°C, температура застигання 24-27°C, показник заломлення при 40°C 1,4560-1,4578. Містить 54-59% насичених кислот (приблизно порівну пальмітинова та стеаринова) і 41-45% ненасичених кислот (олеїнова 39-43% і лінолева 2%). Використовується як структуроутворювач в фармацевтичній, космецевтичній промисловості, виробництві харчових продуктів.

При виконанні роботи були використані фізико-хімічні, фармакотехнологічні, реологічні, біофармацевтичні та біологічні методи досліджень таки, що дозволили провести об'єктивну оцінку активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин і готових лікарських засобів. Органолептичні ознаки супозиторіїв ректальних стандартизували у

відповідності до ДФУ 1.2, С. 308. Середню масу супозиторіїв встановлювали за методикою ДФУ 1 (2.9.5). Відхилення середньої маси супозиторіїв, що відрізняється від показника розділу «Склад» не може перевищувати $\pm 5\%$. Значення розпаду супозиторіїв встановлювали за методикою ДФУ 1 (2.9.2). Розпад супозиторіїв визначають у відповідності до ДФУ 1 (2.9.2). Вигляд супозиторіїв на гідрофільній основі оцінювали через 60 хв, а на ліпофільній основі – через 30 хв.

Висновки до розділу 2

1. Висвітлена комплексна стратегія удосконалення технології приготування ректальних супозиторіїв при лікуванні та профілактиці проктологічних захворювань.

2. Дослідження літературних публікацій щодо технологічних особливостей вибраних складових у взаємодії з активними речовинами з олії пажитника.

3. Описані методики загальних досліджень м'якого засобу у вигляді супозиторіїв для лікування та профілактики проктологічних захворювань.

РОЗДІЛ 3

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ РЕКТАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ З ОЛІЄЮ ПАЖИТНИКА

3.1. Фармако-технологічні дослідження

Дослідження реологічних характеристик супозиторної основи з олією пажитника на поліетиленоксидній основі (обрано сплав поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1) з додаванням 1% твіну-80 проводили на стандартному ротаційному віскозиметрі під назвою «Реотест-2» з додатковим пристроєм типу циліндр – циліндр за методикою, яка викладена у Державній фармакопеї України при температурі дослідження технологічного процесу виготовлення супозиторіїв і температурі тіла людини 37°C [10]. Отримані результати швидкості зрушення та ефективної в'язкості в залежності від швидкості зсуву супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі з 1%-им вмістом твіну-80 за температури 37°C представлені в табл. 3.1.

№	Твердий жир, %	ПЕО-400, %	ПЕО-1200, %	Натрію альгінат	ГПМЦ, %	Т-2, %	Олія гуньби сінної, %
1	85	–	–	–	–	–	12,5
2	84	–	–	1	–	–	
3	84	–	–	–	1	–	
4	75	–	–	–	–	10	
5	74	–	–	1	–	10	
6	74	–	–	–	1	10	
7	–	4,25	80,75	–	–	–	
8	–	4,2	79,8	1	–	–	
9	–	4,2	79,8	–	1	–	
10	–	3,75	71,25	–	–	10	
11	–	3,7	70,3	1	–	10	
12	–	3,7	70,3	–	1	10	
13	45	1,5	28,5	–	–	10	
14	44,4	1,48	28,12	1	–	10	
15	44,4	1,48	28,12	–	1	10	

Органолептичні характеристики зразків супозиторіїв

Органолептичні характеристики зразків супозиторіїв

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

Згідно результатів дослідження можна зробити припущення, що звичайні комбінації основ недоцільні при створенні супозиторіїв з діосміном, гесперидином та бензокаїном [26]. У кожному з наведених зразків спостерігалось нерівномірне розподілення олії. Дисперсна система була недостатньо однорідною, фіксувалось утворення повітряних стрижнів чи

великих лійкоподібних заглиблень. Введення натрію альгінату чи ГМПЦ не вплинуло на покращення структурних властивостей зразків. Окрім цього, комбінація твердого жиру та сплаву 95:1 ПЕО- 1500 та ПЕО-400 не показала задовільної твердості, утворивши непридатну для супозиторної основи кремоподібну незастигаючу масу. Разом з тим, проведення фармакотехнологічних досліджень здалось нам недоцільним через незадовільні органолептичні характеристики дослідних зразків. Так, майже 90% всіх сформованих зразків мали нерівності поверхні чи відколоту частину.

Склад розроблених супозиторіїв

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

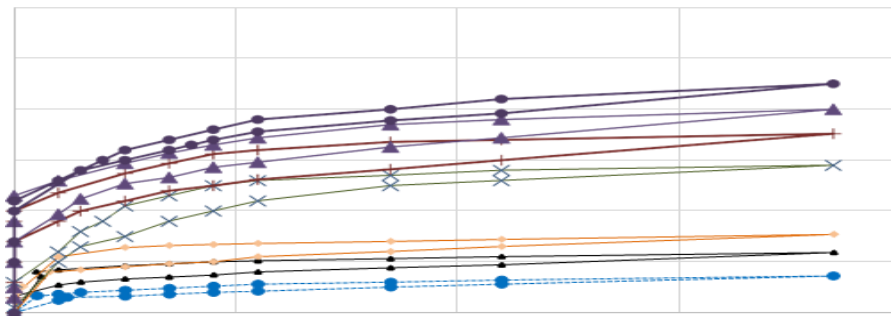
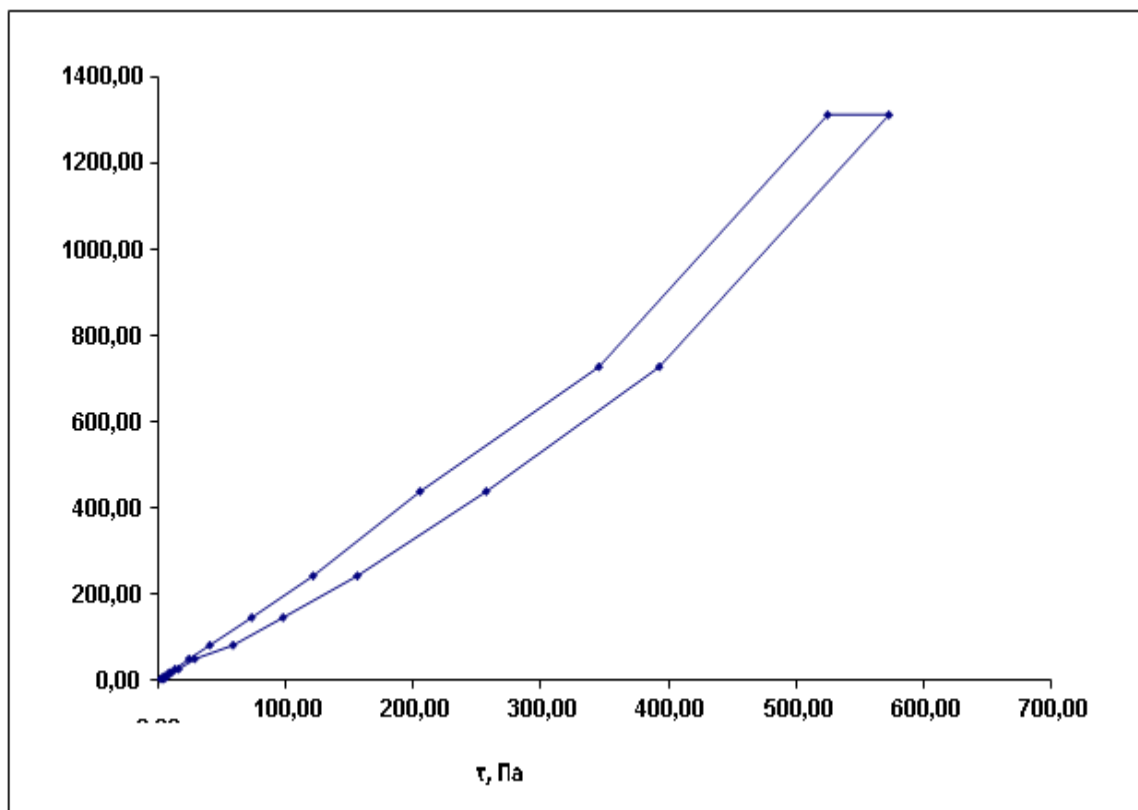


Рис. 3.1 Реограми плинину зразків супозиторіїв із різним відсотковим вмістом гідрофільної частини дисперсної системи

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



Аналіз реограми показує, що має місце створення висхідною і низхідною її гілками так званої «петлі гістерезису», що переконливо доводить наявність в структурі супозиторної маси коагуляційних зв'язків, що відновлюються після

руйнування. Значення «механічній стабільності» супозиторіїв складає 1,14, що також підтверджує високі тиксотропні властивості композиції, які забезпечили відновлення її структури після механічних впливів в період технологічного процесу і рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту.

Висновки до розділу 3

1. Проведено оптимізацію кількісного складу супозиторіїв, здійснено обробку результатів експериментальних досліджень. За результатами дослідження встановлено, що оптимальний вміст суміші емульгаторів – 8%, твердий жир – 49,79%, гідрофільної частини дифільного середовища – 29,86%. Відгуки, що забезпечать системі необхідні структурно-механічні та фармако-технологічні властивості.

2. Враховуючи результати проведених досліджень нами була визначена оптимальна температура введення компонентів. Розглянуті певні взаємодії під впливом тепла та відозміна лікарських та допоміжних речовин, що входять у склад супозиторної основи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна фармакопея України (1, 2, видання). 2018.
2. Павлюк І. В. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк, Н. Є. Стадницька, І. Ясічка-Місяк, П. П. Вечорек, В. П. Новіков // Науковий вісник НЛТУ України. – 2015. – № 25(6). – С. 216220.
3. Tsao R. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid / Tsao R., Young J.C. // Journal of agricultural and food chemistry. – 2003. – Vol. 51. – N 22. – P. 6445-6451.
4. Коротков. В.А. Фитохимическое исследование плодов и экстрактов маклюры / В.А. Коротков, А.С. Кухтенко, С.К. Ордабаева // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 209-214. 4. Gallo M.B.C. Biological activities of lupeol / Gallo M.B.C., Sarachine M.J.// Int J. Biomed. Pharm. Sci. – 2009. – Vol.3. Special Issue 1. P.44-66.
5. Lewis K.G. Triterpene constituents of the fruits of the osage orange (*Maclura pomifera*) //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 2004. – P.7375. 6. Wilt T.J. Sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review / Wilt T.J., MacDonald R., Ishani A. // BJU international. –1999. – Vol. 83. – P. 976-983.
6. Беккер Н. П. Липиды *Maclura aurantiaca* / Н. П. Беккер // Химия природ. соедин. – 2003. – № 1. – С. 19–21.
7. Esterified phytosterols from maclura (*Maclura pomifera*) / S. Filip [et al.] // Acta Periodica Technologica. – 2000. – № 31. – P. 631–634.
8. Коротков В.А. Розробка складу та технології супозиторіїв з екстрактом маклюри помаранчевої. – автореф. дис. – 2016. – 26 с.
9. Орынбасарова К. К. Биологические и другие полезные свойства *M. Pomifera* / К. К. Орынбасарова // Вестник ЮКПУ. – 2010. – № 1. – С. 216–218. 49
11. Орынбасарова К. К. Маклюра оранжевая – перспективный источник лекарственных средств / К. К. Орынбасарова // Фармацевтический бюллетень. – 2007. – № 7. – С. 24–25.

10. 12. Saloua F. Chemical composition and profile characteristics of Osage orange *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider seed and seed oil / F. Saloua, N. I. Eddine, Z. Hedi // *Industrial crops and products*. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 1–8. 13. Tsao R. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid / R. Tsao, R. Yang, J. C. Young // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2003. – Vol. 51, № 22. – P. 6445–6451. 14. Hawas U. W. Two new flavonoids from *Origanum vulgare* / Hawas U. W., El-Desoky S. K., Kawashty S. A., Sharaf M. // *Nat Prod Res*. – 2008. – № 22(17). – P. 1540–1543

11. Малышев Р. М. Повышение эффективности экстракционных процессов за счет использования пульсационной технологии / Р. М. Малышев, А. Н. Золотников, А. А. Седов, В. Е. Бомштейн, А. Е. Круглик // *Известия вузов. Химия и хим. технология*. 2001. т. 44. №1. с. 141-142. 16 .

12. Дмитрієвський Д. І. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / Д. І. Дмитрієвський. –Вінниця: Вид-во «Нова Книга». – 2008. – 277 с.

13. Сидоров Ю. І. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Основи проектування: Навчальний посібник / Ю. І. Сидоров, Р. Й. Влязло, В. П. Новіков. – Львів : «Інтелект-Захід», 2008. – 736 с.

14. Запорожець Ю. В. Особливості безперервного віброекстрагування цільових компонентів з хмельової сировини / Ю. В. Запорожець, В. Л. Зав'ялов, О. П. Лобок // *Вібрації в техніці та технологіях*. – № 3 (55) . – 2009. – С. 98 – 103.

19. Ляшенко Н. И. Физиология и биохимия хмеля / Н. И. Ляшенко, Н. Г. Михайлов, Р. И. Рудык. – Житомир: Полесье, 2004. – 408 с. 50

20. Pavlyuk I. A study of the Chemical Composition and Biological Activity of Extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) Seeds Waste / I. Pavlyuk, N. Stadnytska, I. Jasicka-Misiak, B.Górka, P.P. Wiczorek, V. Novikov // *Research Journal of pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – V6 (2) . – P. 603 - 611.

21. Hoek A. C. An improved NMR method for the quantification of alphaacids in hops

and hop products / Hoek A. C., Hermans-Lokkerbol A. C. J., Verpoorte R. // *Phytochem Anal.* – 2001. – №12. – P.53-57.

15. Кисличенко В. С. Визначення впливу кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин з трави грициків звичайних / В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнєцова, Ю. С. Колісник // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – X : Видавництво НФаУ, 2014. – С. 86 - 87.*

16.Expanded Program on immunization. Diphtheria epidemic in the newly independent states of the former USSR, 1990-94 // *Weekly Epidemiol. Rec.*- 2015.- № 20.- P.141-144.

16.Hutton J., Iglesias C., Jefferson T.O. Assessing the potential cost effectiveness of pneumococcal vaccines in the US: methodological issues and current evidence // *Drug & Ading.*- 2019.- Vol. 15, Suppl. 1.- P. 31-36.

17. Georges Peter. Childhood immunizations/ *N.Engl.J.Med.*-2012.- Vol. 327, № 25.- P. 1794-1800.

18. Greenberg P.E., Finkelstein S.N., Berndth E.R. Economic consequences of illness in the workplace // *Sloan Manage Rev.*-2017.- Vol. 36, № 4.- P. 26-38.

19. Gregory A. Poland. Primary care physicians and health promotion // *N.Engl.J.Med.*- 2016.- Vol. 335, № 8.- P. 599.

20. Corradini D., Philips T. N. Chromatographic science series. Handbook of HPLC. 2nd ed. London : Taylor and Francis Group, 2011. Vol. 101. 696 p.

21. Liquid Chromatography / S. Fanali et al. 2nd ed. London : Elsevier, 2017. Vol. 2: Applications. 811 p.

22. Hage D. S. Handbook of affinity chromatography. Boca Raton ; London : CRC Press Taylor & Francis, 2006. 857 p.

23. Bliesner D. Validating Chromatographic Methods: A Practical Guide. New York ; London : John Wiley & Sons, 2006. 304 p.

24.Lohsiriwat V. Approach to hemorrhoids. *Current gastroenterology reports.*

25.2013. Vol. 15. P. 1–4.

26.Sandler R. S., Peery A. F. Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2019. Vol 17. P. 8–15.

27. Індивідуальний підхід у лікуванні хронічного геморою / В.С. Андрієць та ін. *Хірургія України*. 2018. №3. С. 88–90.
28. Bharat G. Hemorrhoids—a common ailment among adults, causes & treatment: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011. Vol. 3(5). P. 5–12.
29. Соломчак П.В. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний геморой: дис. канд. мед. наук: 14.01.03/ІФНМУ. Х., 2020. 150 с.
30. Ткачова, О. В., Овчаренко А.Є. Аналіз асортименту, економічної доступності та споживання протигеморойних засобів для місцевого застосування. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали X наук.- практич. конф., м. Харків, 21 трав. 2018 р. Х., 2018. С. 219–230.*