

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

КУЧИНА ЛАРИСА КОСТЯНТИНІВНА

УДК 615.454.012|.014:[615.224+615.225.2].015.23:546.41

РОЗРОБКА СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ Й АНТИАНГІНАЛЬНОЇ ДІЇ  
З ДИЛТІАЗЕМОМ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня кандидата  
фармацевтичних наук

Науковий керівник  
Гладишев Віталій Валентинович  
доктор фармацевтичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП .....	7
РОЗДІЛ 1 ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ –АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ ДЛЯ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1 Основні тенденції застосування препаратів – антагоністів кальцію в медичній практиці .....	14
1.2 Місце дилтіазему в клінічній практиці.....	19
1.3 Оптимізація досліджень по створенню лікарських засобів антигіпертензивної дії.....	23
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	26
2.1 Вибір загальної методології досліджень.....	26
2.2 Об’єкти досліджень.....	28
2.3 Методи досліджень.....	36
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА РАЦІОНАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАЗАЛЬНОЇ М’ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДИЛТІАЗЕМУ.....	40
3.1 Вивчення впливу виду мазевих основ на інтенсивність вивільнення дилтіазему.....	40
3.2 Оцінка мікробіологічної чистоти назального гелю з дилтіаземом.....	44
3.3 Дослідження реологічних властивостей назального гелю з дилтіаземом.....	47
3.4 Термогравіметричні дослідження назального гелю з дилтіаземом.....	50
3.5 Розробка технології виробництва назального гелю з дилтіаземом.....	54

3.6	Визначення стабільності назального гелю з дилтіаземом.....	65
	ВИСНОВКИ.....	68
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ДИЛТІАЗЕМОМ.....	71
4.1	Розробка оптимального складу і біофармацевтичні дослідження супозиторіїв ректальних з дилтіаземом.....	71
4.2	Обґрунтування оптимальної концентрації ПАР в ректальних супозиторіях з дилтіаземом.....	74
4.3	Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторних мас з дилтіаземом.....	76
4.4	Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з дилтіаземом.....	80
4.5	Мікробіологічне вивчення супозиторіїв ректальних з дилтіаземом.....	85
4.6	Розробка технології виробництва супозиторіїв з дилтіаземом	86
4.7	Визначення стабільності супозиторіїв ректальних з дилтіаземом.....	97
	ВИСНОВКИ.....	100
РОЗДІЛ 5	ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКИХ АПЛІКАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ДИЛТІАЗЕМОМ.....	103
5.1	Обговорення результатів вивчення нешкідливості дилтіазему в аплікаційних м'яких лікарських формах.....	103
5.1.1	Дослідження гострої токсичності аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему.....	104
5.1.2	Оцінка шкірно-подразнюючої дії аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему.....	107
5.1.3	Оцінка місцево-подразнюючої дії аплікаційних м'яких	

лікарських форм дилтіазему.....	108
5.1.4 Дослідження гострої токсичності м'яких лікарських форм дилтіазему при курсовому введенні щурам з ренопаренхіматозною АГ.....	109
5.2 Вивчення специфічної активності супозиторіїв ректальних й гелю назального з дилтіаземом.....	110
5.2.1 Результати вивчення антигіпертензивної активності м'яких лікарських форм дилтіазему у щурів з ренопаренхіматозною моделлю артеріальної гіпертензії.....	110
5.2.2 Ефективність м'яких лікарських форм дилтіазему при моделюванні токсичного набряку легенів у щурів з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією.....	115
ВИСНОВКИ.....	116
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	120
ДОДАТКИ.....	142

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск;
АГ	– артеріальна гіпертензія;
АК	– антагоністи кальцію;
АЛТ	– аланінамінотрансфераза;
БКК	– блокатори кальцієвих каналів;
ВФСВ	– відновлення функцій синусового вузла;
ГХ	– гіпертонічна хвороба;
ГНД	– галузевий нормативний документ;
ГОСТ	– державний стандарт СРСР;
ДФ СРСР	– державна Фармакопея СРСР;
ДФУ	– державна Фармакопея України;
ДСТУ	– державний стандарт України;
ЕКГ	– електрокардіограма;
ЄФ	– Європейська Фармакопея;
ЗЖО	– заводська жирова основа;
ЗПОС	– загальний периферичний опір судин;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
КУО	– колонієутворююча одиниця;
М. м.	– молекулярна маса;
МОЗ України	– Міністерство охорони здоров'я України;
МКЯ	– методи контролю якості;
Натрій-КМЦ	– натрій-карбоксиметилцелюлоза;
ПАР	– поверхнево-активна речовина;
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
САС	– симпатико-адреналова система;
СН	– серцева недостатність;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;

ЧСС	– частота серцевих скорочень;
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Потреба практичної медицини у фармакотерапевтичних засобах для лікування захворювань серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії та її цереброваскулярних ускладнень, стабільно зростає у зв'язку з тим, що летальність та інвалідизація від цих патологій займає перше місце серед причин смертності населення України. За прогнозами до 2020 р. їх кількість збільшиться, що значною мірою пов'язано зі старінням населення. Артеріальна гіпертензія належить до найбільш поширених захворювань і є найчастішою хронічною патологією, з якою доводиться мати справу лікарям загальної практики. Згідно з результатами фармакоепідеміологічних досліджень поширення АГ в Україні становить близько 33% населення країни [1, 2].

Хоча фармакотерапевтичний арсенал антигіпертензивних засобів є досить значним, вітчизняна складова в ньому є невеликою і представлена в основному таблетованими препаратами-генериками. Пероральний шлях введення антигіпертензивних препаратів не забезпечує швидкого зниження артеріального тиску, часто призводить до значних втрат лікарських речовин за рахунок часткової деструкції в шлунково-кишковому тракті та біотрансформації в печінці. Українська асоціація кардіологів рекомендує для терапії та профілактики артеріальної гіпертензії використовувати сублінгвальні препарати, які відсутні і замінюються на пероральні [3, 4]. Очевидно, що створення аплікаційних лікарських форм, які забезпечують високу фармакологічну дію за рахунок трансмукозного, зокрема назального і ректального всмоктування, дозволить значно збільшити біологічну доступність антигіпертензивних лікарських речовин і знизити рівень побічних ефектів.

Дилтіазем – антигіпертензивний засіб з групи блокаторів кальцієвих каналів добре зарекомендував себе у практичній кардіології [5, 6]. Створення

на його основі м'яких аплікаційних лікарських форм для назального і ректального введення дозволить більш повно розкрити його клінічні можливості та розширити арсенал високоефективних вітчизняних антигіпертензивних засобів для практичної кардіології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних і реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм з речовинами різної фармакологічної дії» (№ держреєстрації 0112U005635). Особисто дисертантом розроблено склад і технологію м'яких лікарських засобів з дилтіаземом для терапії артеріальної гіпертензії.

### **Мета і задачі дослідження**

Метою досліджень була розробка науково обґрунтованого складу і технології виготовлення високоефективних і стабільних м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему (супозиторіїв ректальних та мазі назальної) для кардіологічної практики на основі вивчення їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, реологічних і фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати і узагальнити літературні дані відносно сучасного стану терапії артеріальної гіпертензії препаратами – блокаторами кальцієвих каналів, вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування дилтіазему;

- науково обґрунтувати вибір фармацевтичних факторів: виду основи, поверхнево-активних речовин, технологічних прийомів для м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему;

- вивчити структурно-механічні властивості м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;



– розробити та обґрунтувати технологію виготовлення м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом – супозиторіїв ректальних і мазі назальної;

– вивчити стабільність показників якості розроблених м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;

– вивчити специфічну активність і нешкідливість м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом;

– розробити нормативну документацію на екстемпоральне виготовлення м'яких аплікаційних фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом.

*Об'єкт дослідження* – розробка оптимального складу і раціональної технології супозиторіїв ректальних та назальної мазі з дилтіаземом. Вивчення специфічної активності та нешкідливості розроблених м'яких аплікаційних лікарських форм.

*Предмет дослідження* – дилтіазем, допоміжні речовини (мазеві та супозиторні носії, поверхнево-активні речовини, пластифікатори та інше), м'які лікарські форми.

### **Методи дослідження**

Для вирішення поставлених задач використовували органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, реологічні, мікробіологічні та біологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні показники розроблених аплікаційних м'яких лікарських засобів з дилтіаземом на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень вперше науково обґрунтовано й експериментально підтверджено склад і технологію вискоефективних і стабільних аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему (ректальних супозиторіїв і гелю назального) для кардіологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розроблених м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему (ректальних супозиторіїв і гелю назального) та запропоновано методики їх стандартизації.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розроблених аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему для ректального і назального введення.

Вивчено умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розроблених композицій.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблено основи і технології для двох нових м'яких аплікаційних лікарських форм дилтіазему – супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі і гелю назального на гідрофільній основі для терапії артеріальної гіпертензії, стабільної та нестабільної стенокардії, тахікардії.

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 224-2015 (вип. 18 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню супозиторіїв з дилтіаземом в умовах аптеки (дод. А).

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Дніпропетровського ОКП «Фармація» (акт впровадження від 06 листопада 2015), Миколаївського ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 11 листопада 2015) (дод. Б.1-Б.2).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 219-2014 (вип. 24 з проблеми «Фармація»), присвячений виготовленню гелю назального з дилтіаземом в умовах аптеки (дод. В).

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику ОКП «Ліки Херсонщини» (акт впровадження від 17 листопада 2015), Миколаївського

ПКВО «Фармація» (акт впровадження від 09 листопада 2015), КП «Примула» м. Запоріжжя (акт впровадження від 12 листопада 2015) (дод. Д.1-Д.3).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 5 листопада 2015), кафедри фармації ГБОУ ВПО «Кубанський державний медичний університет МОЗ РФ» (акт впровадження від 1 жовтня 2015), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 29 жовтня 2015), кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 3 листопада 2015), кафедри загальної та клінічної фармації ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акт впровадження від 13 жовтня 2015) (дод. Е.1-Е.5).

### **Особистий внесок дисертанта**

Дисертантом особисто проведено аналіз даних літератури про сучасний стан терапії артеріальної гіпертензії препаратами – блокаторами кальцієвих каналів, вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування дилтіазему; науково обґрунтовано склад і технологію аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему – супозиторіїв ректальних і гелю назального; проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, технологічних, реологічних і біофармацевтичних властивостей розроблених фармакотерапевтичних засобів дилтіазему для ректального і назального застосування; статистично оброблені та систематизовані результати досліджень; розроблено технології екстемпорального виготовлення і промислового виробництва супозиторіїв ректальних і гелю назального з дилтіаземом; за участю дисертанта досліджено їх нешкідливість та специфічну активність, проведено їх мікробіологічне вивчення.

Визначення мети і задач дослідження, обговорення одержаних результатів проведено спільно з науковим керівником.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник – Гладишев В. В. та науковці – Бурлака Б. С., Бірюк І. А., Гладишева С. А., Количева Н. Л., Кечин І. Л., Пухальська І. О., Федорова О. П.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи повідомлені на III-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), 73-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Сучасні аспекти медицини й фармації 2013» (Запоріжжя, 2013), 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес й оптимізація технологічних процесів виготовлення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), IV-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології й біотехнології» (Харків, 2014), XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2015), 75-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Сучасні аспекти медицини й фармації 2015» (Запоріжжя, 2015).

Апробацію роботи проведено на міжкафедральному семінарі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 27 листопада 2015 р.

### **Публікації**

Основний зміст роботи опубліковано в 15 наукових працях, серед яких – 7 статей (6 статей у фахових виданнях України (5 статей у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття у виданні іноземної держави), 2 інформаційних листи МОЗ України та 6 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1  
ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ – АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ ДЛЯ  
ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Есенціальна артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба) – патологія, що має величезне медико-соціальне значення, загальновідомими наслідками якої є зниження якості та тривалості життя в результаті розвитку ішемічної хвороби серця та її ускладнень: інфаркту міокарда, серцевої недостатності, а також мозкового інсульту. Достовірно відомо, що зниження систолічного АТ на 10-15 мм рт. ст. дозволяє істотно зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [7, 8]. У той же час за даними комітету експертів ВООЗ артеріальна гіпертензія зустрічається у 15-25% дорослого населення, частота її збільшується з віком і реєструється більш ніж у 50% людей, старших за 65 років [9]. Не вселяють оптимізму і показники ефективності лікування у тих пацієнтів, які його отримують. У 2004 р. контроль АТ у Росії успішно проводився у 5,7% чоловіків і 17,5% жінок [10].

Досвід західних країн показує, що ці результати ще дуже далекі від можливих. У США частка пацієнтів, у яких досягається ефективний контроль АТ, вже зараз наближається до 30%. При цьому американські колеги стверджують, що даний результат можна істотно підвищити (на 20%), але для цього необхідно, щонайменше, 30 років. Істотну роль тут відіграє рівень обізнаності пацієнтів про своє захворювання і лікарів про сучасні можливості лікування [11].

Нормалізація АТ вимагає призначення адекватної фармакотерапії, а також корекції оборотних чинників ризику, якими є куріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози. А це вимагає безперервного співпраці лікаря і пацієнта. Триває пошук шляхів оптимізації медикаментозного зниження АТ [12, 13].

## 1.1 Основні тенденції застосування препаратів – антагоністів кальцію в медичній практиці

Відповідно до консенсусу Всеросійського наукового товариства кардіологів (ВНТК, 2004) для тривалої терапії АГ рекомендується застосування пролонгованих форм антигіпертензивних препаратів, які дозволяють наблизитися до цільового добового значення АГ при одноразовому застосуванні, а також підвищують прихильність хворих до лікування [14]. При виборі антигіпертензивного засобу важливим фактором є ступінь доведеності ефективності. Сьогодні арсенал лікаря налічує досить велику кількість препаратів. Згідно з існуючими рекомендаціями до числа препаратів першої лінії для лікування АГ відносяться препарати старих генерацій – діуретики та  $\beta$ -адреноблокатори, а також «нові» препарати – антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів до ангіотензину II. Крім того, серед препаратів «першої» лінії фігурують  $\alpha_1$ -адреноблокатори. Великий список препаратів часто ставить лікаря в складне становище, коли він повинен приймати рішення з якого препарату почати лікування АГ у конкретного пацієнта [15, 16].

Тим часом у широко цитованому дослідженні TOMHS була показана порівнянна гіпотензивна активність згаданих груп препаратів (не брали участь лише блокатори рецепторів ангіотензину II і препарат центральної дії моксонідин) при початковому лікуванні АГ. Разом з тим при призначенні антигіпертензивної терапії слід враховувати не тільки індивідуальну переносимість препарату, наявність у хворого ураження органів-мішеней та асоційованих захворювань, але й вік і деякі соціальні фактори. До того ж слід пам'ятати, що ефективний контроль АГ дуже рідко досягається на фоні монотерапії, тому лікар повинен добре орієнтуватися в питаннях лікарських взаємодій при комбінуванні антигіпертензивних препаратів між собою і з іншими медикаментозними засобами [17].

Антагоністи кальцію (АК, блокатори кальцієвих каналів) використовуються в кардіологічній практиці з 70-х років минулого сторіччя. По точці програми АК є системними вазодилататорами. Ефект збільшення просвіту артерій реалізується за допомогою інактивації потенціалзалежних кальцієвих каналів стінки судин, в результаті чого знижується загальний периферичний опір. Як відомо, періодичне підвищення АТ стає гіпертонічною хворобою тоді, коли починається процес ремоделювання периферичного судинного русла. Першою реакцією на підвищення АТ є спазм резистивних судин, і лише через деякий час починається гіпертрофія гладком'язових волокон стінки артерій, збільшення товщини комплексу інтима-медіа, прогресування атеросклерозу і, як результат, формується стійке підвищення АТ [18, 19].

Ефект периферичної вазодилатації, що розвивається на тлі прийому АК, обумовлює наявність у даного класу препаратів органопротективного потенціалу. АК володіють вираженими антиангінальними властивостями за рахунок здатності покращувати кровопостачання міокарда. Нефропротективна дія АК обумовлена зниженням системного і ниркового перфузійного тиску, розширенням ниркових артеріол, пригніченням проліферації мезангіальних клітин, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, помірним натрійуретичним ефектом. Вплив АК на процес атерогенезу полягає в зниженні адгезії і агрегації тромбоцитів, пригніченні хемотаксису лейкоцитів, синтезу колагену, окислення ліпопротеїнів низької щільності й проліферації гладком'язових клітин [20, 21].

Широкий спектр позитивних властивостей АК при відносно невеликому списку протипоказань дає можливість відносити їх до препаратів вибору в лікуванні АГ у пацієнтів всіх вікових груп і клінічних категорій. У спільних рекомендаціях Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007) уточнено і доповнено перелік клінічних ситуацій, в яких призначення АК слід вважати кращим. Це гіпертрофія лівого шлуночка серця, асимптомний атеросклероз, стабільна

стенокардія, мозковий інсульт в анамнезі, ураження периферичних артерій, метаболічний синдром, непереносимість або неефективність контролю АТ на фоні прийому інших антигіпертензивних засобів. АК можна застосовувати у пацієнтів з обструктивними захворюваннями легень, вираженою брадикардією, синдромом слабкості синусового вузла, порушення атріовентрикулярної провідності, тобто в тих ситуаціях, коли протипоказані  $\beta$ -адреноблокатори. АК показані пацієнтам старшого віку, що страждають систолічною АГ, що переконливо показано в дослідженні Syst-Eur. Крім того, в рекомендаціях ESH/ESC-2007 зазначено, що АК можуть комбінуватися практично з усіма класами антигіпертензивних засобів першої лінії: діуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II [22, 23].

У процесі пошуку «ідеальної» молекули АК пройшли еволюцію від короткодійних форм (необхідність триразового прийому на добу) до ретардних препаратів (прийом скоротився до 1-2 разів на добу). Крім того, АК підрозділяються на три класи – дигідропіридинові похідні (ніфедипін, фелодипін, ісрадипін, амлодипін, лацидипін та ін.), А також похідні фенілалкіламіну (верапаміл, галопаміл та ін.) та бензодіазепіну (дилтіазем) [24-26].

Через появу нових АК на додаток до 3 групи була створена їх класифікація за поколінням [27].

До АК I покоління віднесені ніфедипін, дилтіазем і верапаміл, що мають наступні важливі особливості: а) непередбачувана реакція на прийом препарату, пов'язана зі значною варіабельністю його концентрації в плазмі крові, виражений ефект першого проходження через печінку і пов'язана з ним взаємодія з іншими препаратами; б) такі побічні ефекти, як тахікардія, серцебиття, головний біль (для ніфедипіну), викликані швидкою системною вазодилатацією і активацією симпатико-адреналової системи; в) короткочасність дії та пов'язана з цим нездатність препаратів забезпечити захист міокарда від ішемії в ранковій годині; г) негативну іно- та хронотропну



дію, уповільнення атріовентрикулярного проведення (для верапамілу та дилтіазему), обумовлене низькою тканинною селективністю препаратів [28].

Особливостями препаратів 1-го покоління (препаратів-прототипів) є також:

- відсутність тканинної селективної специфічності;
- властива їм негативна інотропна дія;
- в деяких випадках – значне пригнічення атріовентрикулярного проведення [29].

Короткочасність дії препаратів 1-го покоління вимагала багаторазового їх прийому протягом доби, що створювало відомі незручності хворим. Прийом АК короткої дії супроводжувався великим розмахом терапевтичної концентрації препаратів у плазмі, що викликає піки та спади, що призводило до нестійкості вазодилатуючого ефекту. Це також сприяло появі небажаних дозозалежних побічних ефектів, які проявлялися на максимумі концентрації препарату в крові. У такій концентрації препарати погано переносяться і хворі досить часто припиняли їх прийом (особливо це стосується препаратів групи дигідропіридинів). З усієї групи побічних дій при прийомі АК слід особливо виділити набряки щиколоток і нижньої частини гомілок (ця симптоматика більш виражена, якщо у пацієнта були будь-які травми нижніх кінцівок або є патологія вен). Інші побічні дії АК (вони стосуються переважно препаратів групи дигідропіридинів) – тахікардія й раптово виникає відчуття жару та гіперемія шкіри обличчя й верхньої частини плечового поясу (так званий *flashing*). Ймовірно, ці обставини і зумовили, з одного боку, пошуки можливостей зробити препарати-прототипи пролонгованими (що могло б призвести до одноразового, максимум дворазового прийому препарату) і в якійсь мірі зменшити *flashing*, а з іншого боку – пошук принципово нових похідних дигідропіридинів, бензотіазепіну, фенілалкіламіна [30, 31].

АК II покоління відрізняються від препаратів-прототипів поліпшеним фармакокінетичним профілем і більш високою вазоселективністю. Їх

поділяють на дві підгрупи – Па і Пб. До підгрупи Па відносяться ретардна форма АК першої групи, до підгрупи Пб – препарати з іншою хімічною структурою. Препарати II покоління відрізняються меншою частотою і виразністю побічних ефектів завдяки більш тривалій та повільно наступаючій максимальній дії. Крім того, вони в меншій мірі впливають на скороченість та провідність серця через більшу вазоселективність. Однак біодоступність цих препаратів невелика і концентрація препаратів у крові наприкінці «міждозового» інтервалу різко падає, що може привести до швидкого припинення терапевтичної дії. Вони відрізняються від препаратів I покоління більш тривалим періодом напіввиведення (для АК I покоління  $T_{1/2}$  становить 4-6 год, II покоління – 12-24 год), тривалістю дії, більш плавним наростанням концентрації препарату в плазмі крові (відсутність пікоподібної зміни концентрації), більш відстроченим початком дії і часом появи максимального ефекту. У практичному плані це обумовлює той факт, що АК II покоління позбавлені багатьох побічних ефектів препаратів I покоління, насамперед пов'язаних з рефлекторною активацією симпатoadреналової системи (наприклад, збільшення частоти серцевих скорочень – ЧСС при прийомі ніфедипіну), а також мають більш зручний для пацієнта режим дозування (1-2 рази на добу). Деякі АК II покоління володіють здатністю більшою мірою впливати на судини різних областей. Так, німодипін переважно діє на судини головного мозку, нісолдипін – на коронарні судини, фелодипін однаково впливає на коронарні судини і периферичні артерії [32, 33].

До АК III покоління відносять амлодипін і фелодипін. Еталонним дигідропіридиновим АК III покоління абсолютна більшість дослідників вважають амлодипін, який відрізняється високою ефективністю, мінімальним для представників свого класу кількістю побічних ефектів, надтривалою дією (більше 24 год) [34-36].

Таким чином, АК завдяки високій ефективності, великій доказовій базі, добрій переносимості є одним з центральних класів препаратів, що застосовуються для лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями.

## 1.2 Місце дилтіазему в клінічній практиці

Дилтіазему гідрохлорид – похідне бензотіазепіну, синтезований в Японії [37, 38]. Речовина не тільки зменшує кількість активнофункціонуючих повільних каналів дозозалежним чином, але, на відміну від ніфедипіну, сильніше знижує швидкість і відновлення їх після інактивації. D. P. Zipes, J. S. Fisher встановили, що дилтіазем в більш високих концентраціях блокує також і швидкі натрій-залежні канали. За допомогою внутрішньосерцевих досліджень L. B. Mitchell, J. S. Schroeder, J. W. Mason і Y. Oyama, Y. Imai et al. встановлено, що дилтіазем не впливає на провідність структур, що лежать нижче передсердно-шлуночкового вузла, а також на рефрактерність передсердь, шлуночків і системи Гіса-Пуркінє [39, 40].

Препарат не викликає значної зміни мінімального часу відновлення функцій синусового вузла або часу синоатріального проведення у хворих з нормальною функцією синусового вузла [41, 42]. При наявності синдрому слабкості синусового вузла (протипоказання) він може призводити до значного збільшення ВФСВ та до зупинки синусового вузла [43]. Дилтіазем, за даними досліджень B. Silke et al. викликає зниження ЧСС [44]. Наявність негативного хронотропного ефекту і дозозалежного уповільнення провідності в атріовентрикулярному вузлі встановили Nairimatsu і Taira в дослідженнях на ізольованому серці собаки. Дилтіазем викликає також негативний інотропний ефект і тим самим знижує потребу в кисні міокарда. Поліпшення колатерального коронарного кровотоку в ішемізованому міокарді було встановлено R. W. Millard [45]. Крім цього, було виявлено, що дилтіазем зменшує ступінь елевації сегмента ST на електрокардіограмі і

число екстрасистол протягом першої доби після коронарної оклюзії у собак [46].

Багатьма авторами описаний вазодилатуючий ефект дилтіазему [47, 48]. Також ділтіазем знижує тонус гладкої мускулатури судин, це веде до зменшення судинного опору і збільшення коронарного кровотоку. Cinsburg і співавтори в дослідженнях проводили порівняння реакції гладких м'язів коронарних артерій у відповідь на введення нітрогліцерину та дилтіазему [49]. Встановили, що саме під впливом дилтіазему отримана максимальна релаксація [50, 51]. Також дилтіазем знижує судинний тонус гладких м'язів периферичних артерій, викликаючи вазодилатацію. Він збільшує кровотік коронарних артерій на 100%, в сонній – на 30%, в стегнової – на 25%, в нирковій – на 10% [52]. Препарат має слабку діуретичну дію, знижує агрегацію тромбоцитів [53].

Дилтіазем всмоктується в шлунково-кишковому тракті до 90-95% [54]. Пік його концентрації встановлюється через 1-3 год [55]. Біологічна доступність становить у середньому 38-50%. Причому, спостерігається велика варіабельність цього параметра між окремими хворими (від 24% – до 74%, а у літніх осіб – до 83%>) [56]. Після прийому всередину відзначений подвійний пік концентрації препарату в плазмі – через 3 і 5 год, що пов'язано з його внутрішньоклітинною рециркуляцією [57]. Концентрація основного метаболіту – діацетил-дилтіазему в крові може бути вище, ніж дилтіазему [58].

Дилтіазем зв'язується з протеїнами плазми до 80% [59]. Препарат екскретується головним чином з жовчю і фекаліями, 4% виділяється в незміненому вигляді з сечею протягом 24 год [60]. Дилтіазем викликає негативний дромотропний ефект: подовжує інтервал PQ на ЕКГ на 10-17% [70]. У роботах Betrin й співавторів і Rozanski зі співавторами було показано, що дилтіазем в дозі 0,15-0,3 мг/кг здатний попереджати пароксизми суправентрикулярної тахікардії [71].

Висока ефективність дилтіазему при ангіоспастичній стенокардії у хворих на ІХС до 90,8% вперше була оцінена в Японії в багатоцентровому дослідженні Е. Kimura and Н. Kishida. У дослідженні порівнювали антиангінальну ефективність дилтіазему в добових дозах 90-240 мг, ніфедипіну – в дозах 30-60 мг/добу та верапамілу – в дозах 120-360 мг/добу. Було встановлено, що дилтіазем в дозі 360 мг підвищує толерантність до фізичного навантаження на 40%. В останні роки дилтіазем у поєднанні з нітратами пролонгованої дії та бета-адреноблокаторами застосовується у хворих з нестабільною стенокардією. Nakamura and Koijawa встановили, що дилтіазем особливо ефективний у тих випадках нестабільної стенокардії, коли ангінозні напади виникають у спокої і супроводжуються підйомом сегменту ST на ЕКГ.

Багатьма авторами підтверджено, що дилтіазем ефективно може бути використаний у хворих цукровим діабетом та гіперліпідемією, оскільки він не впливає на вироблення інсуліну в острівцях Лангенгарса і на рівень інсуліну, холестерину й тригліцеридів у крові [72].

При порівняльній оцінці впливу блокаторів каналів кальцію БКК (дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, нітредіпін) на функцію і гемодинаміку нирок виявлено, що тільки дилтіазем збільшує швидкість клубочкової фільтрації та ефективний нирковий кровоток і зменшує судинний опір нирок [73]. Така дія дилтіазему автори пояснюють двома механізмами:

- зняття вазоконстрикції, викликаного ангіотензином II;
- зняття вазоконстрикції, викликаного норадреналіном.

Встановлено, що дилтіазем запобігає дії екзогенного ангіотензину II й норадреналіну, тому він є антагоністом постсинаптичних вольтаж-залежних кальцієвих каналів та  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів. Препарат селективно перешкоджає судинозвужувальній дії норадреналіну на аферентних артеріолах (передбачається велика щільність  $\alpha_2$ -рецепторів), в той же час препарат не робить впливу на еферентні артеріоли (передбачається велика щільність  $\alpha_1$ -рецепторів) [74].

Тривале застосування дилтіазему внутрішньо у дозі 240-480 мг/добу не призводить до порушення електролітного балансу крові та затримці рідини в організмі [75]. У хворих на гіпертонію дилтіазем значно знижує АТ, не впливаючи на водно-сольовий обмін, ренін-ангіотензин-альдестеронову систему й електролітний склад крові [76].

Досвід клінічного застосування дилтіазему показав, що він краще переноситься хворими, ніж ніфедипін, верапаміл [77]. Дилтіазем викликає менше побічних явищ (2-4%), ніж верапаміл (10-14%) або ніфедипін (9-39%), що було встановлено рядом авторів [78].

Зменшення АТ після прийому дилтіазему настає за рахунок зниження загального периферичного опору судин. Зміни хвилинного об'єму серця незначні. Значно знижується ЧСС у хворих зі схильністю до тахікардії, у той час як у хворих з нормальною ЧСС – зниження ЧСС, незначне. При тривалому лікуванні хворих АГ дилтіаземом достовірно зниження артеріального тиску спостерігається з 4-го дня прийому препарату. При лікуванні дилтіаземом хворих АГ з клінічними ознаками недостатності кровообігу більш виражений терапевтичний ефект і позитивні зміни параметрів гемодинаміки мають місце у хворих з початково високим ЗПОС. При цьому зі зменшенням ЗПОС збільшується серцевий індекс. Дилтіазем слід з обережністю призначати при синдромі слабкості синусового вузла, порушеннях атріовентрикулярної провідності та серцевої недостатності [79].

Крім цього, дилтіазем пригнічує агрегацію тромбоцитів, зменшує звільнення катехоламінів, зменшує коронарний тонус і блокує вазоконстрикторну дію ендотеліну-1. Це визначає успішну дію дилтіазему на ішемію, троболізис, аритмію, розміри інфаркту, атеросклероз та гіпертензію. Дилтіазем пролонгованої дії відносно безпечний, добре переноситься і приймається 1 раз на добу. Найчастіші побічні ефекти залежать від вазодилатації (набряки і головний біль). Дуже рідко на фоні прийому дилтіазему можливий розвиток атріовентрикулярної блокади [80].

Для досягнення кращого контролю АТ протягом доби та зручності прийому пацієнтами створені пролонговані форми. Дилтіазем має позитивний вплив на міокард лівого шлуночка, магістральні та периферичні судини і нирки, тобто органи-мішені АГ [81, 82].

### 1.3 Оптимізація досліджень по створенню лікарських засобів антигіпертензивної дії

Не підлягає сумніву, що при пероральному введенні безліч фармакологічних препаратів інактивуються ферментами кишкового тракту, навіть при використанні ліпосом, що захищають субстанцію від руйнування ферментами. Зберігається проблема хімічної модифікації лікарської речовини при проходженні через печінку (феномен «першого проходження через печінку») [83]. Альтернативними шляхами введення лікарських препаратів є трансмукозний шлях (інтраназальний, сублінгвальний, букальний і ректальний), трансдермальний та інгаляційний [84-87].

При сублінгвальному і букальному шляхах введення всмоктування лікарської речовини починається досить швидко через гарне кровопостачання порожнини рота [88-90]. Специфічна будова слизової оболонки порожнини рота (відсутність зроговіння, інтенсивне кровопостачання, надходження речовини в системний кровотік, минаючи печінкову біотрансформацію при першому «проходженні») забезпечують сприятливі умови для швидкого і повного всмоктування лікарських речовин. Найбільша інтенсивність всмоктування спостерігається в під'язикової зоні, тому сублінгвально використовують лікарські засоби для зняття гострих нападів будь термінової патології [91-93].

Унаслідок зручності та простоти застосування, швидкості досягнення максимальної концентрації субстанції в крові, відсутності пресистемного метаболізму, сьогодні спостерігається активний розвиток фармацевтичного ринку препаратів системної дії для інтраназального застосування [94, 95].

Важливою перевагою інтраназального застосування лікарських препаратів є наявність центральної дії (за рахунок того, що оболонки нюхових нервів позбавлені гематоенцефалічного бар'єру і субстанція з порожнини носа відразу надходить у головний мозок), висока біодоступність, відсутність ефекту першого проходження через печінку і пов'язаних з цим несприятливих реакцій, зручність і легкість застосування, що веде до поліпшення комплаєнтності пацієнтів, швидкість розвитку системного ефекту [83, 96]. При інтраназальному введенні швидкість розвитку терапевтичного ефекту порівнюється з ін'єкційним шляхом введення. Системний ефект при інтраназальному застосуванні лікарських засобів розвивається вже через 5-10 хв після нанесення на слизові оболонки порожнини носа [97, 98].

Інтраназальна система доставки препаратів може бути використана для препаратів, що мають певні фізико-хімічні властивості для проникнення в системний кровоток в терапевтично ефективній кількості. Обмежує використання інтраназальних засобів ймовірність несприятливої взаємодії компонентів препарату зі слизовою [99].

Особливу увагу дослідники приділяють можливості інтраназального застосування препаратів, які не всмоктуються при пероральному використанні або руйнуються в шлунково-кишковому тракті, зокрема препарати пептидної або білкової природи. На сьогоднішній день відомо вже більше 30 білково-пептидних гормонів, які всмоктуються при інтраназальному застосуванні [100]. При інтраназальному шляху введення діюча субстанція по оболонках нервів, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в структури головного мозку, що вельми важливо для препаратів із центральною дією [101, 102]. Інтраназальний шлях введення лікарських сполук використовують у доклінічних дослідженнях впливу препаратів на центральну нервову систему [103].

При ректальному введенні більша частина лікарської речовини абсорбується і через нижні гемороїдальні вени надходить у системний



кровоток, минаючи печінку, тобто лише незначна порція речовини піддається пресистемному метаболізму. Головною перевагою при цьому способі введення препаратів є швидкість всмоктування, порівнянна з такою при парентеральному призначенні і те, що лікарські засоби не піддаються впливу з боку ферментів кишкового тракту. Позитивним також є і те, що ректально можливо призначати лікарські засоби з подразнюючою дією, пероральне використання яких у хворого неможливо (особливо на тлі супутньої патології кишечника, виразки шлунку або дванадцятипалої кишки) [104, 105].

Ректально зручно призначати препарати дітям, людям похилого віку, хворим після перенесених операцій на органах шлунково-кишкового тракту, пацієнтам в несвідомому стані, при блювоті, непрохідності кишечника [106, 107].

Науково обґрунтований вибір шляху введення антигіпертензивних лікарських речовин і відповідних їм лікарських форм сприяє оптимізації фармакодинаміки, фармакокінетики та ефективності препаратів для терапії АГ та ССЗ. Можливість забезпечення доставки лікарських речовини безпосередньо в системний кровоток, підтверджує перспективність розробки аплікаційних препаратів з трансмукозним шляхом введення для антигіпертензивних фармакотерапевтичних засобів.

Виходячи з вищевикладеного розробка м'яких фармакотерапевтичних засобів для назального та ректального застосування з ділтіаземом антигіпертензивної та кардіотропної дії на основі науково обґрунтованого вибору складів і технології виробництва є актуальною і перспективною для вітчизняної фармацевтичної і медичної науки.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Вибір загальної методології досліджень

При створенні аплікаційних м'яких лікарських форм антигіпертензивної дії для ректального та інтраназального введення керуються сучасними принципами фармакотерапії, які полягають у необхідності розробки препаратів з максимальним терапевтичним ефектом при мінімальній кількості діючих речовин і мінімальному рівні побічних реакцій [108, 109]. Для реалізації цього завдання використовують біофармацевтичні підходи, які сприяють раціональному обґрунтуванню складу лікарської форми. Завдяки оптимальному вибору основи можна значною мірою керувати рівнем терапевтичного ефекту. Тому першочерговим завданням був вибір основи-носія для м'якої лікарської форми [110, 111, 112].

Вибираючи раціональну основу-носії для м'яких лікарських засобів, враховують хімічну природу і фізико-хімічні властивості активnodіючих речовин, їх сумісність і можливу взаємодію між собою, стабільність протягом терміну зберігання. Спираючись на ці дані, проводять вибір допоміжних речовин – виду основи (гідрофільна, емульсійна, гідрофобна), поверхнево-активних речовин і відпрацьовують технологію її виготовлення [113, 114, 115].

Основа аплікаційних м'яких лікарських форм для ректального та інтраназального застосування повинна бути нешкідливою, індиферентною, легко вивільняти біологічно активні речовини, мати зволожуючу та пом'якшувальну дію, мати високі споживчі властивості – зручність і відсутність дискомфорту при нанесенні, задовільну консистенцію, легке змивання [116, 117].

Необхідним і невід'ємним фрагментом досліджень по виготовленню аплікаційних м'яких лікарських форм для ректального та інтраназального застосування є доклінічні дослідження їх нешкідливості та специфічної активності, що дозволяють дати об'єктивну оцінку їх фармакологічній активності та прогнозувати клінічну цінність розроблених фармакотерапевтичних засобів. При цьому для підтвердження перспектив їх клінічної цінності проводять дослідження їх специфічної активності в порівнянні з відомими препаратами, що тривалий час використовуються в медичній практиці [118, 119].

Однією з важливих характеристик розробленої м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування є терміни та умови її зберігання. Для цього протягом певного часу зберігання спостерігають за стабільністю розробленої лікарської форми і проводять контроль основних показників якості та її мікробіологічної чистоти [120, 121].

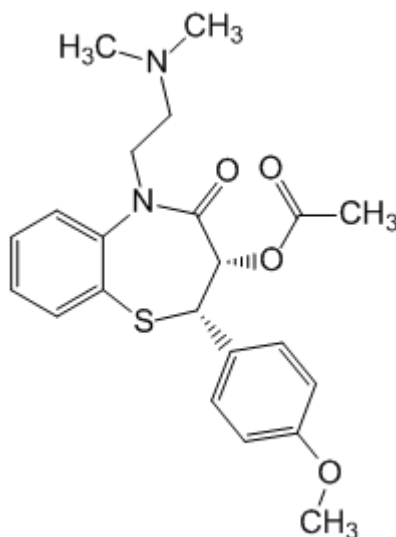
Для підвищення об'єктивності результатів досліджень, обліку можливих взаємодій фармацевтичних факторів і скорочення часу експерименту доцільно використовувати різні методи дисперсійного аналізу [122, 123].

Використання такого системного підходу дозволяє отримати високоефективні, безпечні та стабільні аплікаційні лікарські засоби антигіпертензивної дії для ректального (супозиторії) і назального (креми, мазі, гелі) застосування на основі дилтіазему з високими біофармацевтичними, реологічними, фармакотехнологічними і споживчими властивостями, що дозволяють прогнозувати високу перспективність їх впровадження в практику вітчизняної фармації та медицини.

## 2.2 Об'єкти досліджень

### Терапевтично діючі речовини

*Дилтіазем* – (2*S*-цис)-3-(ацетокси)-5-[2-(диметиламіно)етил]-2,3-дигідро-2-(4-метоксифеніл)-1,5-бензотіазепін-4(5*H*)-он



$C_{22}H_{26}N_2O_4S$  (М. м. = 414,523)

Білий або білуватий кристалічний порошок або дрібні кристали з гірким смаком. Температура плавлення 210-215°C. Містить не менше 98,5% та не більше 101,5%  $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ . Легко розчинний у гарячій воді, хлороформі, метиленхлориді, мурашиній кислоті та метанолі; розчинний у безводному етанолі; практично нерозчинний в ефірі [124].

Власними дослідженнями встановлено, що дилтіазем легко розчинний у гліцерині, димексиді (при нагріванні), мало розчинний у розплавленому твердому жирі, поліетиленоксиді-400, олії соняшниковій, касторовій, вазеліновій, твіні-80 (при нагріванні) [125].

У роботі використовували дилтіазем виробництва «Changzhou Pharmactutical Factory» (КНР).

### Допоміжні речовини

*Метилцелюлоза* (ТУ 2231-107-05742755-96). Продукт взаємодії лужної целюлози у метилхлориді. Метилловий ефір целюлози. Волокнистий матеріал

білого кольору з жовтуватим відтінком. З водою утворює прозорі в'язкі розчини. Застосовується в мазах і емульсіях як емульгатор, стабілізатор і конституент.

*Натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ)* (ФС 42-1242-96, Ph. Eur. 5.5 (Carmellose Sodium), USP 29 (Carboxymethylcellulose Sodium)). Сіль простого ефіру целюлози та гліколевої кислоти, яку отримують взаємодією лужної целюлози з монохлоруксусною кислотою або її натрієвою сіллю.

Білий або злегка жовтуватий порошок, гранульований або волокнистий продукт без запаху з насипною масою 400-800 кг/м<sup>3</sup>, щільністю 1,59 г/см<sup>3</sup>, ступенем полімеризації 200-1500, водопоглинанням (при 25°C і 50% відносній вологості) 38%. Температура розм'якшення – 170°C, при більш високій температурі дана речовина розкладається. Розчинна у холодній і гарячій воді, 50% водному розчині етанолу. Утворює високов'язкі гелі, є поліелектролітом і володіє властивостями захисних колоїдів. Водні розчини натрій-КМЦ прозорі, без смаку і запаху, рН 6,5-8.

*Гліцерин (Glycerolum)* (ДФУ I.2, С. 412, Ph. Eur. 5.5 (Glycerol), USP 29 (Glycerin), ГОСТ 6824-96). Прозора, безбарвна, масляниста на дотик рідина. Дуже гігроскопічна. Добре змішується з водою і спиртом, частково з ацетоном, практично не змішується з ефіром, жирними та ефірними маслами. Показник заломлення від 1,4 до 1,475.

*Твін-80 (Polysorbate 80)* (Ph. Eur. 5.5 (Polysorbate 80), USP 24, NF (Polysorbate 80)). Масляниста рідина жовтуватого кольору зі специфічним запахом. Змішується з водою, метиловим спиртом, етилацетатом, практично не розчиняється в жирних кислотах і вазеліновій олії. Динамічна в'язкість 300-500 (мПа·с).

*Пропіленгліколь-(RS)* – пропан-1,2-діол (ДФУ I вид., С. 247; Ph. Eur 4 вид., 2002, С. 1828, монографія Propylene Glycol). В'язка, прозора, безбарвна гігроскопічна рідина, без запаху, гіркуватого смаку. Змішується з водою і спиртом, не змішується з жирними оліями. Температура кипіння 184-189 °C .

Щільність при 20°C 1,035-1,040. Застосовується у виробництві м'яких лікарських форм як компонент основ.

*Поліетиленоксид-400 (Polyethylene Glycol-400)* (ДФУ I вид. Доп. I, с. 393 (Macrogol), Ph. Eur. 5.5 (Macrogols), USNF 24 (Polyethylene Glycol)). Прозора, в'язка, безбарвна гігроскопічна рідина. Змішується з водою, спиртом етиловим, ацетоном. Не змішується з ефіром. Щільність 1,12 г/см<sup>3</sup>. Динамічна в'язкість 105-130 мПа·с. У зв'язку з високою осмотичною активністю володіє сильним дегідратуючим ефектом.

*Поліетиленоксид-1500 (Polyethylene Glycol-1500)* (ДФУ I вид. Доп. I С. 393 (Macrogol), Ph. Eur. 5.5 (Macrogols), USNF 24 (Polyethylene Glycol)). Біла, жовтувата або злегка сірувата воскоподібна щільна маса. Легко розчинний у воді, 95% спирті, хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

*Моногліцериди дистильовані* (ТУ 10-04-02-89). Маса білого кольору зі слабо-жовтуватим відтінком. При нагріванні (50-60°C) розчиняється у воді, жирах, ацетоні, хлороформі. Використовують як емульгатор в емульсійних системах.

*Емульгатор № 1* (ВФС 42-2121-92). Сплав спиртів первинних жирних фракцій С16-С20 з натрієвою сіллю сульфоефірів цих же спиртів. Це біла, блідо-жовта тверда маса у вигляді порошку, пластинок або плиток, жирна на дотик. Практично не розчиняється у воді, розчиняється в ефірі та хлороформі. При нагріванні добре змішується з жирами, рослинними і мінеральними маслами.

*Проксанол-268 (Полоксамер-268)* (ТУ У 24.5-00205601-087-2003, Ph. Eur. 5.5 (Poloxamers), USNF 24 (Poloxamer)). Тверда маса білого кольору у вигляді пластинок. При нагріванні перетворюється на рідину, яка при охолодженні твердне. За хімічними властивостями – поверхнево-активна речовина неіоногенного характеру. Розчинна в хлороформі, воді, пропіленгліколі, ПЕО-400, не розчиняється в етанолі.

*Моностеарат гліцерину* (ТУ У 22942814.005-2000). Синоніми: Glycerol monostearate; Glyceryl monostearate; Glycerin monostearate; Stearic

monoglyceride; Monostearin; GMS. Неіоногенний емульгатор і структуроутворювач для прямих і зворотних емульсій на основі натуральної сировини, рекомендований для застосування у фармацевтичній, парфумерно-косметичній і харчовій промисловості. Являє собою порошок, гранули, лусочки від білого до світло-жовтого кольору зі специфічним запахом.

*Олеат-ПЕГ-400* (ТУ У 22942814.006-2000). Суміш моно- та диефірів олеїнової кислоти і поліетиленгліколю-400. Емульгатор для системи «масло/вода». Олеат ПЕГ-400 розчинний в оливковій і парфумерних маслах, утворює стабільні емульсії з високим (до 70%) вмістом масляної фази. Стабільність емульсії різко зростає при спільному застосуванні стеарату і олеату ПЕГ-400. Продукт добре сумісний з багатьма видами косметичної сировини: стеарин, спермацет, воски та інше. Завдяки гарним дерматологічним властивостям він широко використовується в косметичних кремах, призначених для догляду за сухою і чутливою шкірою обличчя. Висока розчинність в оліях дозволяє застосовувати його в масляних шампунях, в очищувальних оліях і дитячій косметиці. Рухома масляниста непрозора рідина від світло-коричневого до коричневого кольору. У спокої розділяється, але легко перемішується до однорідної маси.

*Стеарат- ПЕГ-400* (ТУ У 22942814.007-2000). Емульгатор для системи «масло/вода». Стеарат ПЕГ-400 розчинний в оливкових і парфумерних маслах при нагріванні, але при охолодженні може випасти в осад. Являє собою тверду легкоплавку масу від світло-жовтого до світло-коричневого кольору. На його основі отримують креми густої та рідкої консистенції. Стабільність емульсії різко зростає при спільному застосуванні стеарату і олеату ПЕГ-400. Його використовують при виготовленні тональних кремів, кремоподібних і відтіночних шампунів, для диспергування фарбників і пігментів та в інших косметичних виробках. Продукт добре сумісний з багатьма видами косметичної сировини: стеарин, спермацет, воски та інше. Завдяки хорошим дерматологічним властивостям він широко використовується в косметичних кремах, призначених для догляду за сухою і

чутливою шкірою обличчя. Висока розчинність в оліях дозволяє застосовувати його в масляних шампунях, в очищувальних оліях, дитячій косметиці.

*Естер П твердий* (ТУ У 22942814.011-2000). Суміш моно- і дигліцеридів олеїнової кислоти. Являє собою тверду легкоплавку масу від світло-коричневого до коричневого кольору. Широко використовується в харчовій і парфумерно-косметичній промисловості як емульгатор. Підвищує пластичність, створює блискучу, глясову консистенцію в продукті, сприяє зниженню окислювальних процесів при зберіганні продукції.

*Віск емульсійний* (ТУ 9154-012-20820231-2001). Виготовлений на основі ефірів фосфорної кислоти і вищих спиртів фракції С16-С18. Являє собою однорідну масу у вигляді лусочок, стружки, крихти від білого до світло-кремового кольору. Широко використовується у фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості як емульгатор, стабілізатор емульсія, згущувач.

*Олія соняшникова рафінована дезодорована* (ГОСТ 1129-93). Прозора, без осаду, без запаху. Смак знеособленого масла або з приємними слабко-специфічними відтінками смаку і запаху.

*Масло вазелінове* (ДФУ 1.2, С. 382, ГОСТ 3164-78). Синонім: Парафін рідкий (Paraffinum liquidum). Очищена фракція нафти, одержувана після відгону гасу. Безбарвна масляниста рідина без запаху і смаку. Практично нерозчинна в воді та спирті. Змішується з рослинними оліями (крім рицинової). Щільність 0,875-0,890. Широко використовується у фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості в якості ліпофільного компоненту основ-носіїв.

*Вазелін* (ДФУ 1.2, с. 381). Суміш твердих і рідких вуглеводнів, отриманих з нафти. Вазелін отримують також сплавленням церезину, парафіну і масла вазелінового медичного. Напівпрозора, м'яка на дотик маса білого або майже білого кольору. Практично не розчинний у воді, малорозчинний в етиловому спирті 95%, розчинний в ефірі, бензині,



хлороформі. З жирними оліями і жирами змішується у всіх співвідношеннях. Температура плавлення від 27 до 50 °С. Не обмилюється розчинами лугів, не окислюється, не гіркне на повітрі і не змінюється при дії концентрованих кислот. Широко використовується у фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості в якості ліпофільного компоненту основ-носіїв.

*Ланолін* (ФС 42-2520-99 і ЄФ 3 вид.). Вовняний віск, тваринний віск, одержаний при промиванні вовни овець. Безводний ланолін містить холестерин, ефіри холестерину і воску. Ланолін використовується, як основа для мазей або як зволожуюча речовина для кремів. Володіє своєрідним запахом і має буро-жовтуватий колір (неочищений – коричневий). Основною властивістю його є здатність поглинати воду, розчиняючись у ній і не втрачаючи консистенції. Температура плавлення – 38 °С.

*Парафін нафтовий твердий марки П-1* (ГОСТ 23683-89). Високоочищений парафін, застосовуваний при виготовленні косметичних препаратів та у фармацевтичній промисловості як структуроутворювач. Являє собою кристалічну масу білого кольору з температурою плавлення не нижче 54°С.

*Віск бджолиний* (ГОСТ 21179-90). Тверда маса від білого до світло-коричневого кольору зі специфічним запахом. Широко використовується у харчовій, фармацевтичній та парфумерно-косметичній промисловості як структуроутворювач.

*Жир кондитерський для шоколадних виробів, цукерок і харчових концентратів* (ГОСТ 28414-89). Тверда (при 18°С) однорідна колюча маса від білого до світло-жовтого кольору, рівномірна по всій масі. Допускається сіруватий або кремуватий відтінок при використанні саломасу з масла бавовни. Запах і смак чисті, властиві знеособленому жиру, без стороннього запаху і смаку. Температура плавлення 35-36,5°С. Використовується в харчовій, фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Нижфарм»).

*Жир кулінарний «Фритюрний»* (ГОСТ 28414-89). Тверда (при 18°C), однорідна, пластична маса від білого до світло-жовтого кольору. Запах і смак чисті, властиві знеособленому жиру, без стороннього запаху і смаку. Температура плавлення 31-34°C. Використовується в харчовій, фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Нижфарм»).

*Жир кулінарний «Сало рослинне»* (ГОСТ 28414-89). Тверда (при 18°C), однорідна, пластична маса від білого до світло-жовтого кольору. Запах і смак чисті, властиві знеособленому жиру, без стороннього запаху і смаку. Температура плавлення 28-34°C. Використовується в харчовій, фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості як структуроутворювач. Є інгредієнтом супозиторної заводської жирової основи Нижегородського хіміко-фармацевтичного заводу (АТ «Нижфарм»).

*Твердий жир* (ВФС 42-1117-81). Основа для супозиторіїв, що містить жир кондитерський для шоколадних виробів, цукерок і харчових концентратів на основі пластифікованого саломасу і різні емульгатори.

*Заводська жирова основа ЗЖО* (ВФС 42-1622-81). Супозиторна основа, розроблена Нижньогородським хіміко-фармацевтичним заводом (АТ «Нижфарм»). Складається з 30% масла какао (жиру кулінарного «Сало рослинне»), 49-90% кулінарного жиру «Фритюрний» і 10-21% парафіну [93].

*Масло какао* (ДСТУ +5004: 2008). Тверда, ламка (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. Щільність при 20°C 937-960 кг/м<sup>3</sup>, 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 в

харчовій, фармацевтичній і парфумерно-косметичній промисловості як структуроутворювач.

*Hinagin* (метилпарагідроксибензоат, метил-4-гідроксибензоат, метилпарабен) (ДФУ 1.0, С. 411). Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже мало розчинний у воді (~ 2,5 г/л), легко розчинний у 96% етанолі і метанолі. Температура плавлення від 125 °С до 128 °С.

Використовують у концентраціях 0,01-0,2% як антимікробний консервант для м'яких лікарських і косметичних форм, а також для пероральних та ін'єкційних розчинів, очних і назальних препаратів тощо.

*Hinazol* – пропіл-4-гідроксибензоат (пропілпарагідроксибензоат, пропілпарабен) (ДФУ I вид., С. 443). Кристалічний порошок білого кольору. Дуже малорозчинний у воді (~ 0,5 г/л), легко розчинний у 96% етанолі та метанолі. Температура плавлення від 96 °С до 99 °С. Використовують як антимікробний консервант для м'яких лікарських форм, а також для пероральних та ін'єкційних розчинів, очних і назальних препаратів тощо. Найчастіше використовують разом з ніпагіном.

*Натрію бензоат* (ДФУ 1.1, С. 404). Білі кристали або гранули без запаху або зі злегка специфічним запахом. Гігроскопічний. рН 10% розчину близько 8. Легко розчинний при 24°С у воді, помірно в 96% етанолі, не розчинний в органічних розчинниках. Щільність 1,497-1,527 г/см<sup>3</sup> при 24°С. Температура плавлення від 122°С.

Рекомендована концентрація для пероральних лікарських препаратів від 0,2 до 0,5%, для парентеральних лікарських препаратів від 0,02 до 0,05, для косметичних засобів від 0,1 до 0,5%.

Широко використовують у харчовій, фармацевтичній і косметичній промисловості як ефективний і безпечний антимікробний консервант.

*Полігексаметиленгуанідину фосфат* (ТУ У25274537.003-98). Речовина має вигляд чешуйчатоподібної або грудкуватої маси білого кольору з жовтуватим відтінком, без запаху. Добре розчинний у воді, спирті етиловому, водноспиртових розчинах, пропіленгліколі. За токсикологічними

властивостями належить до IV класу малотоксичних речовин при нанесенні на шкіру та III класу нешкідливих (безпечних) речовин при введенні в шлунок. ПГМГФ не проявляє шкірно-подразнюючого, сенсibiliзуючого або алергенного ефекту, не володіє ембріотоксичністю, гонадотропною та канцерогенною дією. Водні розчини ПГМГФ безбарвні, нелеткі, зберігаються протягом трьох років, не втрачаючи при цьому антимікробної активності [136-140].

*Триклозан* – 2,4,4-трихлор-2-гідроксидифеніловий ефір (USP 24 вид., 2001, С. 1700, монографія Triclosan, торгова назва – Іргазан). Являє собою мікрокристалічний порошок білого або майже білого кольору з легким приємним запахом з вмістом основної речовини не менше 99%. Температура плавлення – 55-60°C.

Триклозан практично не розчинний у воді і в хлороформі, мало розчинний у дихлорметані, помірно розчинний в ацетоні, розчинний в етанолі, етилгліколі та пропіленгліколі, легко розчинний у розчинах лугів.

*Вода очищена (Aqua purificata)* (ДФУ 1.2, С. 391). Прозора, безбарвна рідина, без запаху, кольору, смаку, рН від 5,0 до 7,0.

### 2.3 Методи досліджень

При виконанні роботи були використані біофармацевтичні, технологічні, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, реологічні, біологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати як зразки діючих та допоміжних речовин, так і готові фармакотерапевтичні засоби.

*Органолептичні показники* ректальних супозиторіїв оцінювали у відповідності до ДФУ 1.2, С. 308, а назальних мазей – відповідно до ДФУ 1.2, С. 312.

*Визначення однорідності назальних мазей* (ДФУ I вид., С. 511). Використовували чотири проби кожного зразка по 20-30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним

склом і міцно притискали до утворення плям діаметром приблизно 2 см. Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані приблизно 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявлялись видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб повинні витримувати тест.

*Визначення колоїдної стабільності* (ГОСТ 29188.3-91). Заповнювали дві пробірки на 2/3 досліджуваним зразком м'якої лікарської форми, які поміщали у термостат на 20 хв за температури 42-45°C, потім центрифугували протягом 5 хв при частоті обертання 6000 об/хв. Дослідницький зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування спостерігалось виділення не більше однієї краплі водної фази або шару масляної фази не більше 0,5 см.

*Визначення термостабільності* (ГОСТ 29188.3-91). Дослідницький зразок м'якої лікарської форми (8-10 г) у пробірці поміщали до термостату з температурою  $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  на 7 діб. Потім зразок поміщали до холодильника з температурою  $6 \pm 2^\circ\text{C}$  на 7 діб. Залишали при кімнатній температурі на 3 доби. Препарат вважали стабільним, якщо не спостерігали розшарування системи.

Середню масу супозиторіїв встановлювали відповідно до статті ДФУ 1 «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.5). Відхилення середньої маси супозиторіїв, відмінної від маси в розділі «Склад» не повинно перевищувати  $\pm 5\%$ .

*Розпад супозиторіїв* визначають у відповідності до ДФУ 1 (2.9.2). Стан супозиторіїв на ліпофільній основі оцінювали через 30 хв, а на гідрофільній основі – через 60 хв.

*Вивчення структурно-механічних властивостей аплікаційних м'яких лікарських форм.* Пружно-в'язко-пластичні властивості м'яких лікарських форм вивчали за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» з циліндровим пристроєм. Для встановлення консистентних властивостей

фармакотерапевтичних засобів наважку композиції (17-50 г) поміщали до вимірювального пристрою приладу і термостатували протягом півгодини при 20 °С (для назальних мазей) і при 30-55°С (для супозиторіїв). Потім циліндр обертали у вимірювальному пристрої при дванадцяти послідовно збільшуваних швидкостях зсуву, реєструючи показники індикаторного датчика приладу на кожному ступені. Руйнування структури досліджуваної системи проводили шляхом обертання циліндра у вимірювальному пристрої на максимальній швидкості протягом 10 хв, після чого, зупинивши обертання приладу на 10 хв, реєстрували показання індикатора на кожній з дванадцяти швидкостей зрушення при їх зменшенні. На підставі отриманих результатів розраховували величини граничного напруження зсуву:

$$\tau = C \cdot \lambda, \quad (2.1)$$

де  $\tau$  – максимальна напруга зсуву (Н/м<sup>2</sup>);

$C$  – константа циліндру (конусу) (Н/м<sup>2</sup>);

$\lambda$  – показник шкали індикаторного датчика приладу;

та ефективної в'язкості:

$$\eta = \tau \cdot f, \quad (2.2)$$

де  $\eta$  – ефективна в'язкість (Па с);

$\tau$  – максимальна напруга зсуву (Н/м<sup>2</sup>);

$f$  – обчислювальний фактор.

*Визначення кількісної оцінки перебігу назальних мазей з дилтіаземом [111].* Проводили за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» з циліндровим пристроєм шляхом визначення в'язкості системи при швидкостях зсуву 3,0 і 5,4 с<sup>-1</sup>, відповідних швидкості руху долоні при розподілі м'якої лікарської форми по поверхні слизових оболонок і в'язкості системи при швидкостях зсуву 27,0 і 145,8 с<sup>-1</sup>, відтворюючих швидкість

технологічної обробки в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів розраховують величини коефіцієнтів динамічної течії системи за формулами:

$$K_{d_1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% , \quad (2.3)$$

$$K_{d_2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% , \quad (2.4)$$

де  $K_{d_1}$ ,  $K_{d_2}$  – коефіцієнти динамічної течії;

$\eta$  – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву.

*Біофармацевтичні (in vitro) дослідження вивільнення дилтіазему.* Вивчення інтенсивності вивільнення дилтіазему з мазевих і супозиторних основ-носіїв проводили методом рівноважного діалізу за Крувчинським [126] за температури діалізного середовища  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (для мазей) і  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (для супозиторіїв) через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» за ГОСТ 7730-89 у станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). В якості діалізного середовища з урахуванням розчинності дилтіазему використовували воду очищену [125].

*Мікробіологічну чистоту* назальних лікарських форм і ректальних супозиторіїв проводили за вимогами ДФУ I вид. (2.6.12; 2.6.13).

*Визначення специфічної активності* аплікаційних м'яких лікарських форм із ділтіаземом здійснювали методами, рекомендованими Державним фармакологічним центром МОЗ України [127].

*Терміни придатності* лікарських засобів з дилтіаземом встановлювали за умов зберігання, в упаковці і при температурному режимі, передбаченими нормативною документацією.

*Статистичну обробку результатів* проводили за методиками ДФУ I вид. та відповідних методів дисперсійного аналізу [127-129].

За матеріалами розділу опубліковано роботу [130].

### РОЗДІЛ 3

## РОЗРОБКА РАЦІОНАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАЗАЛЬНОЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДИЛТІАЗЕМУ

Обґрунтування вигляду лікарської форми для назального використання обумовлюється фізико-хімічними властивостями біологічно активних речовин, а також особливостями вживання таких засобів [131-135]. На світовому фармацевтичному ринку найбільше поширення серед фармакотерапевтичних засобів для даного вигляду трансмукозного введення отримали м'які лікарські форми (креми, гелі, мазі), що є найбільш ефективними і комплаєнтними у застосуванні [136-138].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій створення нових м'яких лікарських засобів для інтраназального вживання неможливо без урахування фармацевтичних чинників, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їх біодоступність [110, 139, 140].

#### 3.1 Вивчення впливу виду мазевих основ на інтенсивність вивільнення дилтіазему

В якості носіїв для розроблюваної м'якої інтраназальної форми дилтіазему вивчені гідрофільні, ліпофільні та емульсійні мазеві основи, що широко застосовуються у виробництві мазей, описані в літературі і не викликають алергічних і сенсibiliзуючих проявів після нанесення [141, 142].

Концентрація дилтіазему в усіх композиціях становила 5% з урахуванням даних з його клінічної фармакології та кількості мазі, що вноситься до порожнини носа [143-145]. Склад композицій представлений у табл. 3.1.



Таблиця 3.1

## Склад інтраназальних мазевих композицій з дилтіаземом

Компоненти	Основи-носії (№№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Дилтіазем	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрій-КМЦ	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гліцерин	10	7,5	–	–	–	15	–	15	5	5
Твін-80	1	–	–	2,5	2	2	–	–	–	–
Метилцелюлоза	–	5	–	–	–	–	–	–	–	–
Пропіленгліколь	–	7,5	–	40	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-400	–	–	35	15	–	–	–	–	–	–
Поліетиленоксид-1500	–	–	60	10	–	–	–	–	–	–
Проксанол-268	–	–	–	20	–	–	–	–	–	–
Олія соняшникова	–	–	–	–	15	–	–	15	15	–
Моногліцериди дистильовані	–	–	–	–	4	8	–	5	–	–
Емульгатор № 1	–	–	–	–	7,5	–	–	5	–	–
Масло вазелінове	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
Віск емульсійний	–	–	–	–	–	6	–	–	–	–
Вазелін	–	–	–	–	–	–	25	–	–	–
Ланолін	–	–	–	–	–	–	60	–	–	–
Парафін	–	–	–	–	–	–	10	–	–	–
Віск бджолиний	–	–	–	–	–	–	–	3	–	–
Моностеарат гліцерину	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Олеат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Стеарат-ПЕГ-400	–	–	–	–	–	–	–	–	5	–
Естер П	–	–	–	–	–	–	–	–	3	–
Карбопол-940	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,75
Р-н натрію гідроксиду 10%	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5
Вода очищена до	100	100	–	100	100	100	–	100	100	100

Для отриманих за однакових умов мазевих композицій для всіх зразків встановлювали показники термо- і колоїдної стабільності за ГОСТ 29188.3. Виявлено, що композиції у прописах № 1 і № 10 не витримують випробування і розшаровуються з розрідженням структури і випаданням осаду у вигляді білої сирнистої маси. Це вказує на вірогідну взаємодію дилтіазему з Натрій-КМЦ і карбомером. У всіх інших досліджених композиціях не спостерігалось розшарування за умов підвищеної температури і центрифугування.

Подальші дослідження з наукового обґрунтування вигляду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми дилтіазему проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [146].

Для тих композицій, що є колоїдними і термостабільними – № 2-9, встановлювали вивільнення дилтіазему як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення дилтіазему із 5% назальних мазей вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [126] за температури  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» на багатопозиційній станції з дифузійними осередками Франца (Permegear, Inc., США). В якості діалізного середовища з урахуванням розчинності дилтіазему використовували воду очищену. Концентрацію вивільненого через 30 хв дилтіазему встановлювали спектрофотометрично [147].

Матриця планування і результати досліджень представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Матриця планування і результати визначення вивільнення  
дилтіазему (у %) з мазевих носіїв назальної лікарської форми  
(інтервал 30 хв)**

Вид основи відповідно до табл. 3.1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
2	3	4	5	6	7
2	51,8	47,1	47,1	146,0	48,7
3	10,5	11,0	11,0	32,5	10,8
2	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
4	10,5	10,0	10,0	30,5	10,2
5	39,5	40,0	40,0	119,5	39,8
2	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
6	42,5	42,0	42,5	127	42,3
7	4,7	5,0	5,0	14,7	4,9
8	38,0	38,5	38,5	115,0	38,3
9	38,5	38,5	38,0	115,0	38,3
Сума				700,2	

У табл. 3.3 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 3.3

**Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення  
вивільнення дилтіазему з мазевих основ (інтервал 30 хв)**

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи	7	6364,27	909,18	918,36	2,65
Похибка	16	15,79	0,99	–	–
Загальна сума	23	6380,06	–	–	–

Як видно з представлених даних природа вивчених мазевих основ-носіїв надає значимий ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ) вплив на вивільнення дилтіазему з приготовлених інтраназальних лікарських форм.

Проведена перевірка відмінності середніх значень результатів вивільнення дилтіазему за допомогою множинного рангового критерію Дункана [146]. При цьому встановлено, що по впливу мазевих основ на інтенсивність вивільнення ділтіазему їх можна розташувати в наступний ряд (номери відповідають складам основ-носіїв, приведені у табл. 3.1)

$$2 > 6 > 5(8;9) > 3(4) > 7$$

Виходячи з отриманих даних для подальших досліджень відібрана назальна мазь з дилтіаземом на основі метилцелюлозного гліцерогелю наступного складу.

Дилтіазем	5,0
Метилцелюлоза	5,0
Пропіленгліколь	7,5
Гліцерин	7,5
Вода очищена	До 100,0

Друге місце за інтенсивністю вивільнення дилтіазему належить емульсійній основі.

### 3.2 Оцінка мікробіологічної чистоти назального гелю з дилтіаземом

Оскільки при виготовленні назального гелю з дилтіаземом на гідрофільній основі стадія стерилізації відсутня, необхідним є контроль міри мікробної контамінації лікарської форми.

На першому етапі досліджень встановлювали, чи володіє гель з дилтіаземом антимікробною дією і чи потребує він уведення до свого складу антисептиків.

Антимікробну активність назального лікарського засобу дилтіазему досліджували на восьми штаммах грампозитивних і грамнегативних бактерій

(*Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, *Bacterium antracoides*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*, *Bacterium pyocyaneum*, *Salmonella typhi*) і чотирьох штамів грибів (*Microsporum lanosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*) з використанням методу «колодязів» [148]. Результати досліджень представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Результати вивчення антимікробної активності  
назального гелю з дилтіаземом 5%**

Найменування тесту-штамів мікроорганізмів	Діаметри зон затримки зростання( $M \pm m$ )
<i>Microsporum lanosum</i>	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0
<i>Aspergillus niger</i>	0
<i>Candida albicans</i>	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0
<i>Bacterium antracoides</i>	0
<i>Escherihia coli</i>	0
<i>Shigella flexneri</i>	0
<i>Bacterium pyocyaneum</i>	0
<i>Proteus vulgaris</i>	0
<i>Salmonella typhi</i>	0

Як видно, назальний гель з дилтіаземом не проявляє антимікробної активності і, отже, виникає необхідність уведення до складу лікарської форми антисептичних допоміжних речовин.

Як консерванти до складу гелю вводили відомі антисептичні речовини, що використовуються у виробництві лікарських і парафармацевтичних препаратів, в концентраціях, дозволених для зовнішнього вживання [142, 149].

Оцінку мікробіологічної чистоти назального гелю дилтіазему з різними консервантами проводили відповідно до ДФУ 1 (2.6.12; 2.6.13).

Результати досліджень представлені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Результати визначення мікробіологічної чистоти дослідних серій  
назального гелю дилтіазему 5% з різними консервантами**

Найменування консерванту та його концентрація в назальному кремі з дилтіаземом	Вимоги ДФУ 1	Результат
1	2	3
Полігексаметилен-гуанідину фосфат – 0,15%	В 1 г препарату допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів). В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Нипагін:ніпазол 8:2 – 0,15%	«те саме»	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Натрія бензоат – 0,15%	«»	Бактерії – 100 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Триклозан – 0,15%	«»	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Продовж. табл. 3.5

1	2	3
Бензойна кислота – 0,15%	«»	Бактерії – 100 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Без консервантів	«»	Бактерії – 200 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Як випливає з отриманих результатів введення до складу назального гелю з дилтіаземом всіх вивчених консервантів забезпечує рівень мікробної контамінації даного лікарського засобу, відповідний вимогам ДФУ 1 категорії 2 (готові лікарські засоби для місцевого застосування і застосування в респіраторному тракті).

Оптимальний результат мікробіологічної чистоти лікарської форми забезпечує консервант полігексаметиленгуанідину фосфат або триклозан, або суміші ніпагін:ніпазол (8:2).

### 3.3 Дослідження реологічних властивостей назального гелю з дилтіаземом

Для реологічних досліджень використовували назальний гель дилтіазему 5% на гідрофільній основі, що забезпечує його оптимальне вивільнення з лікарської форми. Вивчення структурно-механічних характеристик композиції проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндровим пристроєм за методикою, описаною в розд. 2.

Результати встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для назального гелю з дилтіаземом 5%, представлені в табл. 3.6, свідчать про наявність структури в системі, що вивчається, оскільки

її гранична напруга зсуву під впливом зростаючих сил деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

Таблиця 3.6

**Значення граничної напруги зсуву та ефективної в'язкості  
назальної лікарської форми з дилтіаземом 5% на основі  
метилцелюлозного гліцерогелю в області зміни напруги**

$D\tau, \text{c}^{-1}$	Напруга зсуву, Па	Ефективна в'язкість, Па·с	$D\tau, \text{c}^{-1}$	Напруга зсуву, Па	Ефективна в'язкість, Па·с
3	71,75	23,92	1312	549,32	0,42
5,4	84,38	15,63	729	409,26	0,56
9	108,49	12,05	437,4	308,24	0,70
16,2	116,52	7,19	243	233,62	0,96
27	141,20	5,23	145,8	172,77	1,19
48,6	159,57	3,28	81	136,61	1,69
81	184,25	2,27	48,6	113,65	2,34
145,8	228,45	1,57	27	93,56	3,47
243	273,22	1,12	16,2	102,17	6,31
437,4	345,55	0,79	9	94,71	10,52
729	438,54	0,60	5,4	75,77	14,03
1312	568,83	0,43	3	57,40	19,13

Реограма течії назального гелю з дилтіаземом 5% представлена на рис. 3.1.

Побудовані криві течії системи свідчать про те, що їхня течія починається не миттєво, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Дотична напруга плавно зростає із збільшенням швидкості деформації до певних величин. Ділянка прямої на реограмі відповідає руйнуванню структури. В період знову спадної напруги в'язкість досліджуваної системи постійно відновлюється. Це підтверджує



наявність пластично-в'язких і тиксотропних властивостей гелю назального з дилтіаземом 5%.

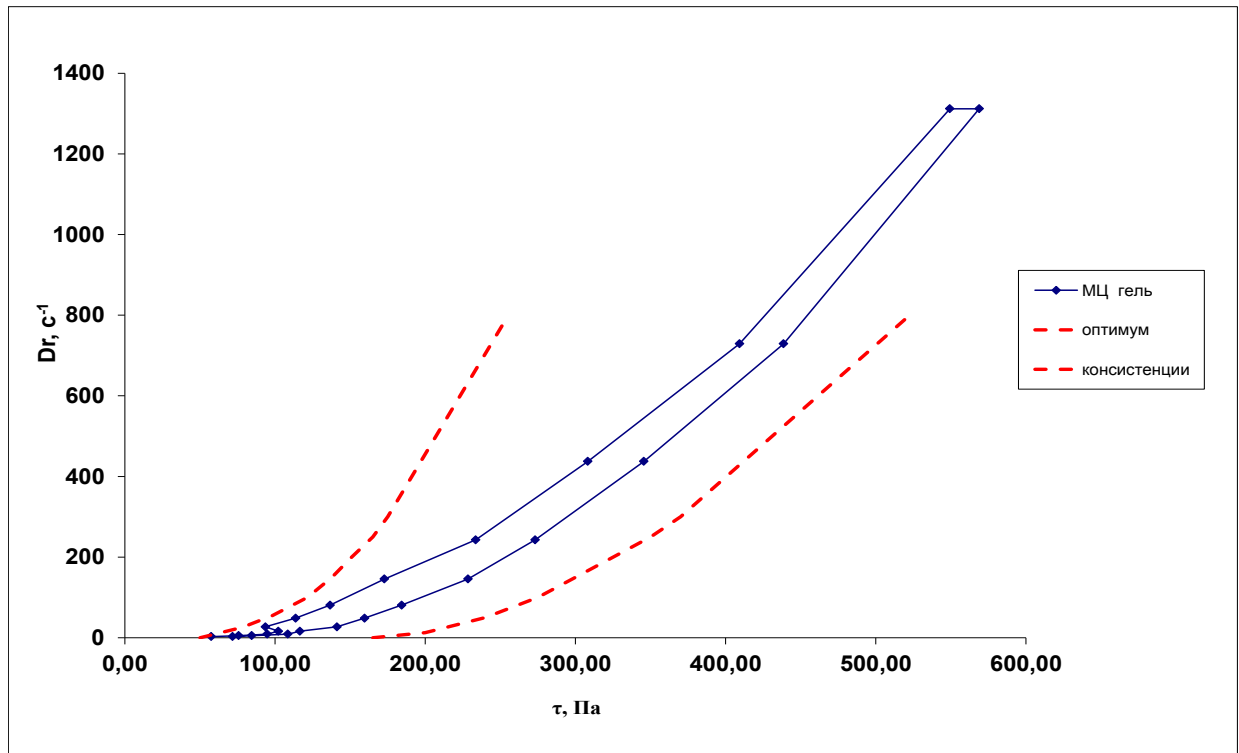


Рис. 3.1. Реограма течії гелю назального з дилтіаземом 5% на основі метилцелюлозного гліцерогелю

Характерно, що в період спадної напруги відновлення колишньої структури запізнюється. На графіку низхідна гілка реограми з висхідною гілкою утворюють «петлі гістерезису», що свідчить про тиксотропність досліджуваної системи [150].

Встановлено, що значення «механічної стабільності» гелю назального з дилтіаземом 5% складає 1,4, що також підтверджує високі тиксотропні властивості композиції, що дозволяють забезпечувати повне відновлення її структур після прикладеної напруги, що часто виникає в період технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм [151].

Реограма течії гелю назального з дилтіаземом 5% повністю знаходиться в межах оптимального реологічного режиму консистенції мазей, що свідчить про його високі консистентні властивості [152].

Розраховані значення коефіцієнтів динамічного перебігу гелю ( $Kd_1 = 34,66\%$ ;  $Kd_2 = 69,98\%$ ) кількісно підтверджують задовільну міру розподілу системи під час нанесення на слизову оболонку порожнини носа або під час технологічних операцій виготовлення.

### 3.4 Термогравіметричні дослідження назального гелю з дилтіаземом

В якості об'єктів термогравіметричних досліджень використовували назальний 5% гель дилтіазему, а також діючі (дилтіазем) і допоміжні (гліцерин, пропіленгліколь, полігексаметиленгуанідину фосфат). Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі «Shimadzu Dtg-60» (Японія) з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях від 25 до 200°C. Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Швидкість нагрівання складала 10°C за хв. Маса зразків для досліджень була 11,42-57,01 мг. Отримані дані дериватограф графічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміна маси зразка в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми і використовується для якісної оцінки дериватограми [153, 154].

Отримані дані термічного аналізу компонентів мажевої основи – гліцерину, пропіленгліколю, полігексаметиленгуанідину фосфату, а також субстанції дилтіазему приведені на рис. 3.2-3.5 відповідно.

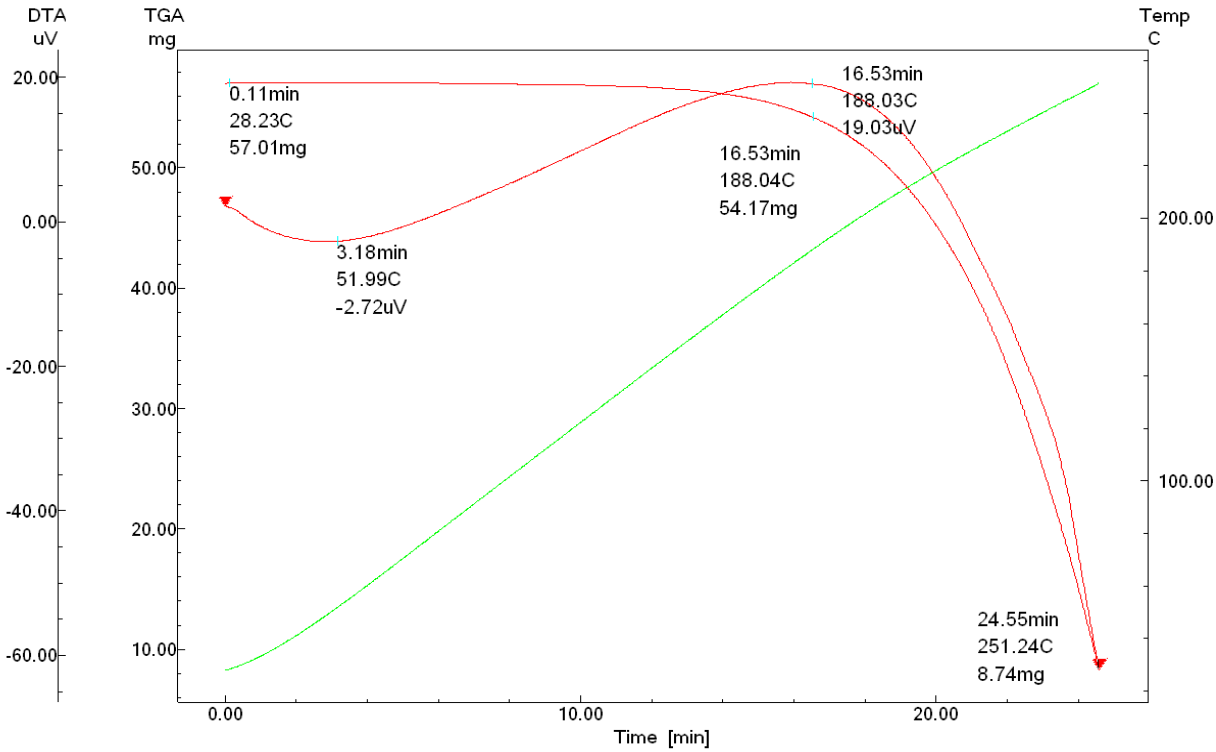


Рис. 3.2. Дериватограма гліцерину

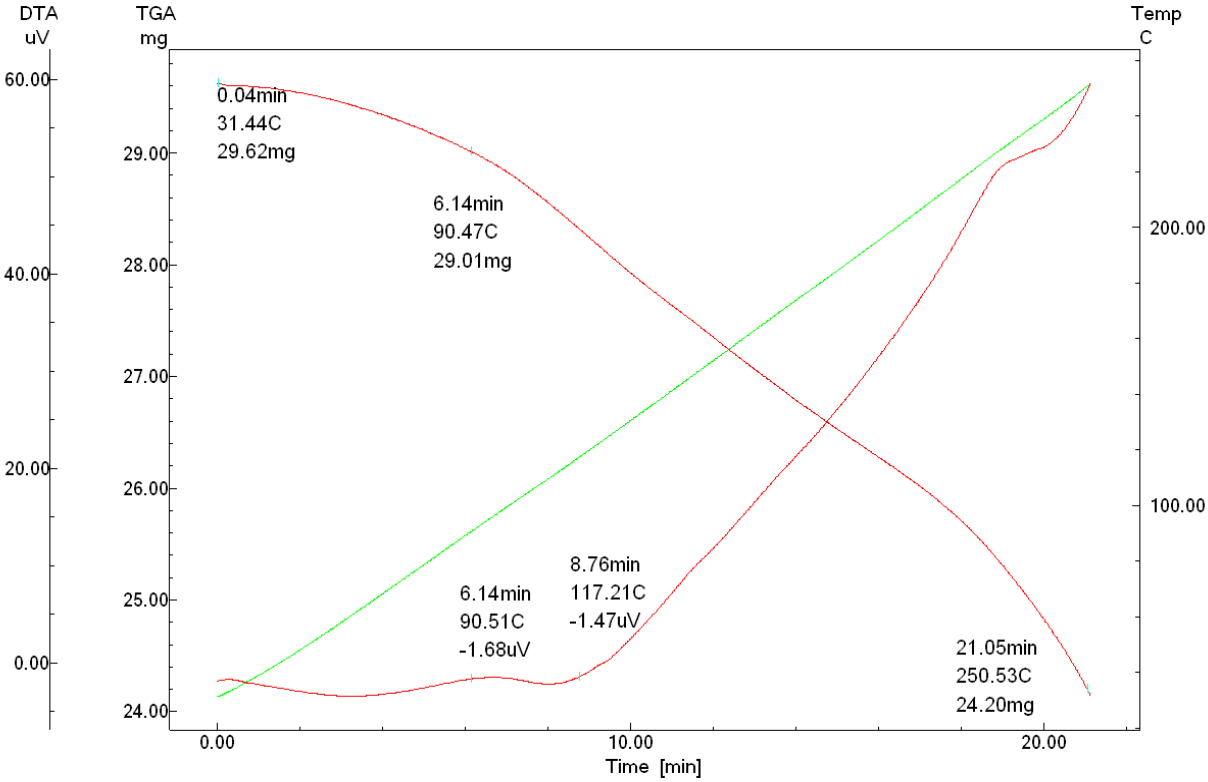


Рис. 3.3. Дериватограма пропіленгліколю

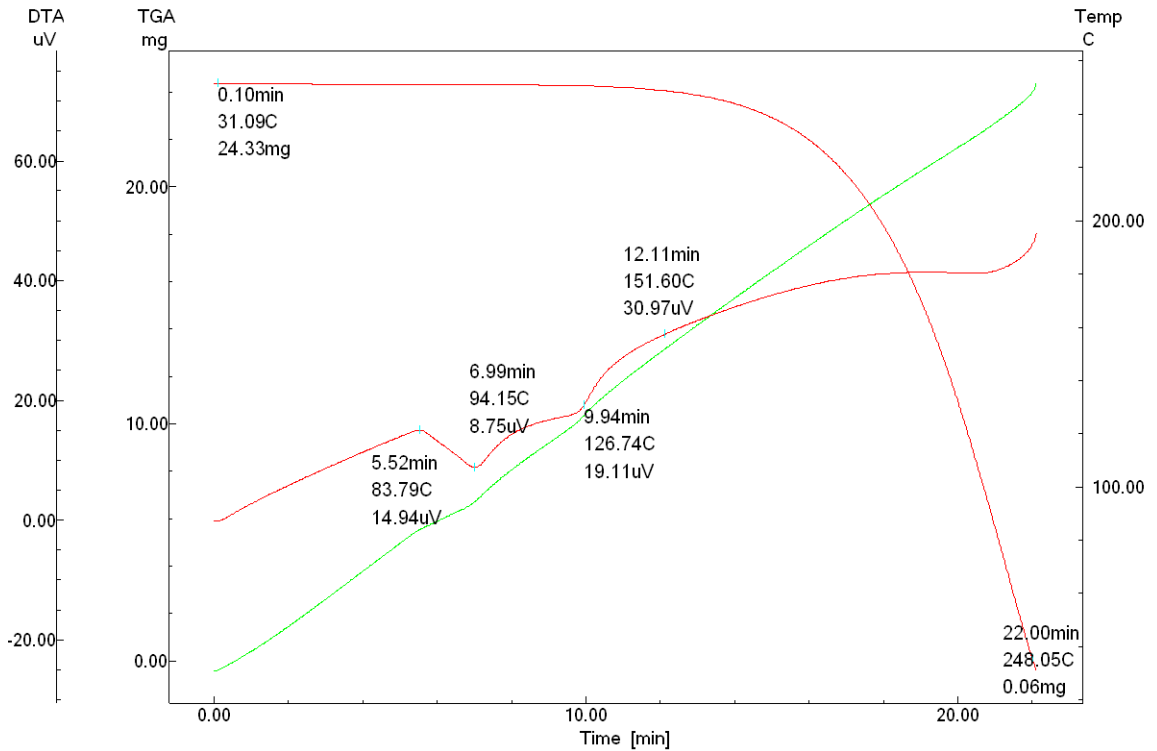


Рис. 3.4. Дериватограма полігексаметиленгуанідину фосфату

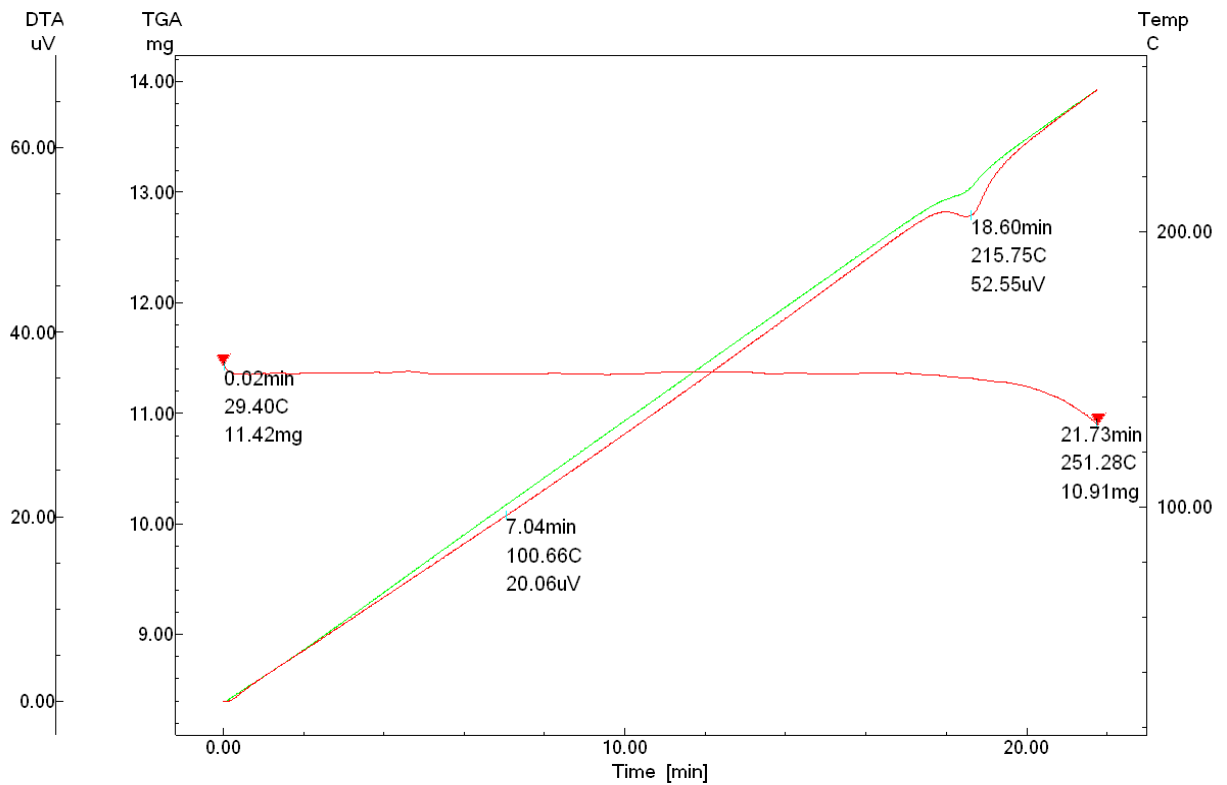


Рис. 3.5. Дериватограма дилтіазему

Відповідно до отриманих даних термогравіметричного аналізу виявлено, що дилтіазем є термічно стійким з'єднанням в діапазоні від 29,4 до

251,28°C. Гліцерин та пропіленгліколь проявляють термостабільність як мінімум до 200°C. Дериватограма консерванту гелю (полігексаметиленгуанідину фосфату) підтверджує його термостабільність до 100°C.

На рис. 3.6 представлена дериватограма назального гелю дилтіазему 5%.

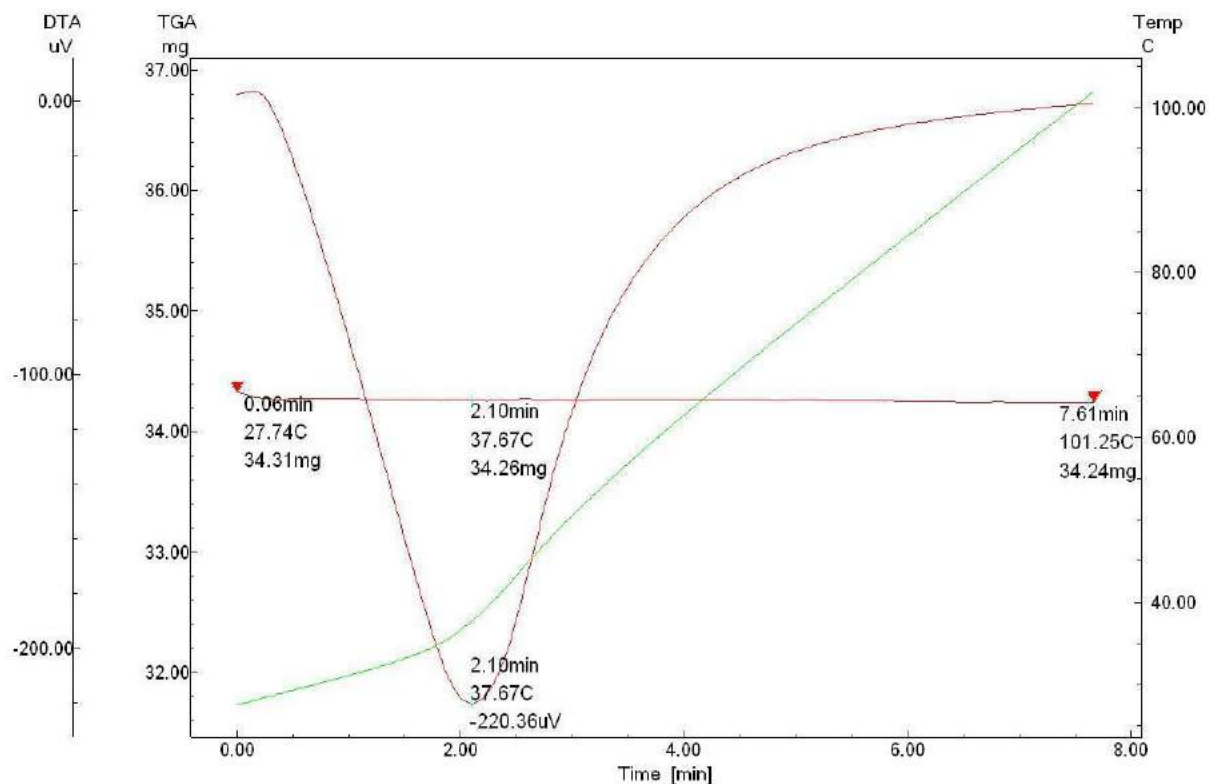


Рис. 3.6. Дериватограма назального гелю дилтіазему 5% на основі метилцелюлозного гліцерогелю

Відповідно до отриманих даних термогравіметричного аналізу виявлена втрата маси досліджуваного зразка від початку експерименту до 113,44°C в кількості 52,67%, що пов'язано з випаровуванням води очищеної зі складу гелю назального.

Наявність теплових ефектів на дериватограмі назального гелю з дилтіаземом на гідрофільній основі збігається з тепловими ефектами компонентів основи-носія, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між біологічно активною речовиною аплікаційної лікарської форми і допоміжними речовинами.

### 3.5 Розробка технології виробництва назального гелю з дилтіаземом

На підставі результатів проведених експериментальних досліджень та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів запропонована технологія виготовлення назального гідрофільного гелю дилтіазему 5% за умов екстемпорального виробництва і розроблена технологічна схема його здобуття для фармацевтичних підприємств відповідно до вимог ГНД 09-001-98 [155].

Відповідно до ДФУ 1.2, 5.N.1.1. та «Вимог до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (Методичні рекомендації, МОЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене і перероблене) в аптеці забезпечуються умови GPP (належної аптечної практики) відносно приміщення, устаткування, персоналу і контролю якості нестерильних лікарських засобів, що виготовляються.

До складу виготовленого назального гелю входять дилтіазем, пропіленгліколь, метилцелюлоза, гліцерин, полігексаметиленгуанідину фосфат або триклозан та вода очищена в наступних співвідношеннях:

На 100 г гелю необхідно:

Дилтіазему	5,0
Метилцелюлози	5,0
Пропіленгліколю	7,5
Гліцерину	7,5
Полігексаметиленгуанідину фосфату (триклозану)	0,15
Води очищеної	До 100,0

У виробничому приміщенні для виготовлення нестерильних лікарських засобів аптеки в окрему термостійку ємність (стакан хімічний) відважують 5,0 г метилцелюлози і при ретельному перемішуванні обробляють нагрітою

до 80-90°C водою очищеною у кількості 20 мл. Після того, як пластівці метилцелюлози намокнуть, додають 25 мл холодної води і суміш перемішують до отримання однорідного в'язкого розчину. Отриману масу переносять у попередньо зважену порцелянову чашку.

У другу окрему термостійку ємність (стакан хімічний) відважують 7,5 г пропіленгліколю, 7,5 гліцерину та відмірюють 30 мл води очищеної. Ємність ставлять на водяну баню, нагрівають її до температури 80-90°C та змішують компоненти до утворення однорідного розчину, в якому послідовно при постійному перемішуванні розчиняють 5,0 г дилтіазему, 0,15 г полігексаметиленгуанідину фосфату або триклозану. Температуру розчину доводять до кімнатної температури та частинами додають при постійному перемішуванні у порцелянову чашку. Перемішування вмісту чашки продовжують до однорідності. Далі додають воду очищену до 100 г, знову перемішують до однорідності. Отриману масу переносять до ступки відповідної ємності і ретельно перемішують до однорідності й досягнення масою кімнатної температури. Виготовлений гель розфасовують по 10-20 г у металеві необоротно стискувані туби із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем або скляні банки з полімерними кришками, що закручуються або натягуються. Туби або банки маркують і зберігають у прохолодному (8-15°C), захищеному від світла місці. Термін зберігання 10 діб.

Виготовлений гель назальний з дилтіаземом підлягає внутрішньоаптечному контролю якості згідно до методичних рекомендацій «Вимог до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (МОЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене й перероблене, затверджені наказом МОЗ України № 391 від 03.08.2005) та вимог ДФУ.

Технологічний процес промислового виробництва назального гелю з дилтіаземом включає наступні стадії:

ДР 1 Підготовка виробництва

ДР 2 Підготовка сировини

ДР 2.1 Відваження сировини

ДР 2.2 Відмірювання сировини

*ТП 3 Приготування назального гелю з дилтіаземом*

ТП 3.1 Приготування розчину дилтіазему

ТП 3.2 Приготування основи гелю

ТП 3.3 Введення речовин до основи

ТП 3.4 Гомогенізація композиції

ТП 3.5 Деаерація композиції

*ПМВ 4 Пакування, маркування, відвантаження назального гелю з дилтіаземом*

ПМВ 4.1 Фасування і пакування назального гелю з дилтіаземом

ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції

Блок-схема технологічного процесу наведена на рис. 3.7.

*ДР 1 Підготовка виробництва*

Санітарну підготовку виробництва здійснюють відповідно до ТХР 64-XXXXXXX-00X-2015.

*ДР 2 Підготовка сировини*

Стадія допоміжних робіт складається з двох операцій:

ДР 2.1 Відваження сировини

ДР 2.2 Відмірювання сировини

Всі вихідні речовини і таропакувальні матеріали повинні надходити на підприємство в тарі та упаковці, відповідною НД, відповідати вимогам НД і мати якісні посвідчення.



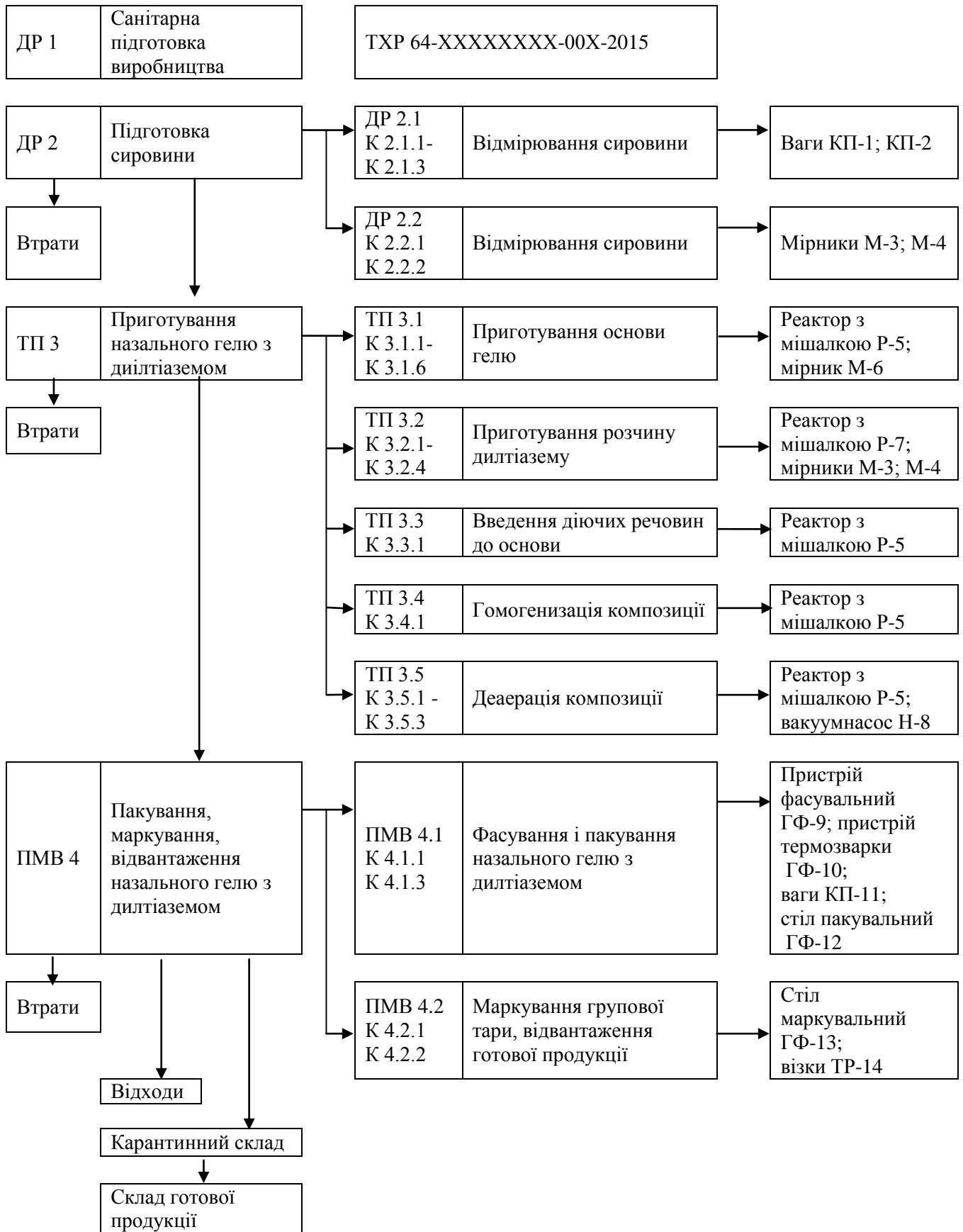


Рис. 3.7. Блок-схема технологічного процесу виготовлення назального гелю з дилтіаземом

### ДР 2.1 Відважування сировини

На вагах КП-1 в індивідуальну проміжну промарковану ємкість відважують рецептурну кількість полігексаметиленгуанідину фосфату (К 2.1.1).

На вагах КП-2 послідовно в індивідуальні проміжні промарковані ємкості відважують рецептурні кількості дилтіазему (К 2.1.2) і метилцелюлози (К 2.1.3).

### ДР 2.2 Відмірювання сировини

За допомогою мірників М-3 і М-4 послідовно в індивідуальні проміжні промарковані ємкості відміряють з урахуванням щільності інгредієнтів рецептурні кількості пропіленгліколю-400 (К 2.2.1) і гліцерину (К 2.2.2).

### ТП 3 Приготування назального гелю з дилтіаземом

Стадія приготування назального гелю з дилтіаземом складається з п'яти операцій:

#### ТП 3.1 Приготування основи гелю

#### ТП 3.2 Приготування розчину дилтіазему

#### ТП 3.3 Введення діючих речовин в основу

#### ТП 3.4 Гомогенізація композиції

#### ТП 3.5 Деаерація композиції

### ТП 3.1 Приготування основи гелю

В реактор-змішувач (Р-5), забезпечений тихохідною рамною мішалкою з мірника М-6 вносять 4-кратне по відношенню до маси метилцелюлози кількість води очищеної (К 3.1.1). Вміст реактора нагрівають до температури 80-90°C (К 3.1.2). Потім в реактор-змішувач з проміжної ємкості вносять відважену кількість метилцелюлози. Включають мішалку, диспергують вміст до утворення однорідної суспензії (К 3.1.3). Після набухання часток метилцелюлози (К 3.1.4) в реактор-змішувач Р-5 з мірника М-6 вносять 4-кратне по відношенню до маси метилцелюлози кількість води очищеної (К 3.1.5). Включають мішалку, перемішують вміст реактора до утворення однорідної в'язкої системи (К 3.1.6).

### ТП 3.2 Приготування розчину дилтіазему

Розчинення дилтіазему у воді очищеній проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), забезпеченому тихохідною рамною мішалкою (до 80 об/хв). У реактор-змішувач (Р-7) з мірника М-6 вносять залишок рецептурної кількості води очищеної (К 3.2.1). Потім з проміжних промаркованих ємностей послідовно вносять відміряні кількості пропіленгліколю та гліцерину. Вміст реактора нагрівають до температури 80-90°C (К 3.2.2). Включають мішалку, перемішують вміст реактора до повного взаємного змішування компонентів (К 3.2.3).

Потім до реактору при перемішуванні послідовно вносять з проміжних ємностей відважені кількості дилтіазему та полігексаметиленгуанідину фосфату. Перемішують вміст реактора до утворення розчину (К 3.2.4).

### ТП 3.3 Введення діючих речовин в основу

В реактор-змішувач Р-5, що містить основу гель з ТП 3.1 при постійно ввімкненій якірній мішалці частинами переносять водно-пропіленгліколево-гліцериновий розчин дилтіазему і полігексаметиленгуанідину фосфату з ТП 3.2. Перемішують до отримання системи з однорідною консистенцією (К 3.3.1).

### ТП 3.4 Гомогенізація композиції

Вміст реактора-змішувача Р-5 ретельно гомогенізують за допомогою якірної мішалки до утворення стійкої однорідної системи (К 3.4.1).

### ТП 3.5 Деаерація композиції

Деаерацію композиції для усунення зайвої заповітреності маси проводять шляхом відстоювання композиції протягом доби з періодичним її перемішуванням за допомогою тихохідної мішалки або вакуумуванням маси за допомогою вакуумнасосу Н-8 (К 3.5.1; К 3.5.2).

Після завершення процесу хімік ВКЯ відбирає зразок напівфабрикату за його зовнішнім виглядом, однорідністю й кількісного вмісту в ньому дилтіазему (К 3.5.3).

При позитивних результатах аналізу – вміст реактора поступає на стадію ПМВ.4. В разі встановлення неоднорідності вмісту реактора його піддають додатковій гомогенізації з подальшою додатковою деаерацією.

*ПМВ 4 Пакування, маркування, відвантаження назального гелю з дилтіаземом*

Стадія пакування, маркування й відвантаження готової продукції складається з двох операцій.

ПМВ 4.1 Фасування і пакування назального гелю з дилтіаземом

ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції

ПМВ 4.1 Фасування і пакування назального гелю з дилтіаземом

Операцію починають після отримання висновків ВКЯ про відповідність зовнішнього вигляду, однорідності та кількісного вмісту дилтіазему у реакторі Р-5 та вимогам МКЯ.

Пакування засобу по 1 г здійснюють за допомогою пристрою фасувального ГФ-9 в пакети полімерні по ТУ В 25.2-02010741-057:2006. Граничні відхилення по масі нетто для гелю назального не повинні перевищувати  $\pm 10\%$ .

Після заповнення пакетів засобом проводять термозварювання їх горловини автоматом термозварки ГФ-10.

Під час проведення операції проводиться візуальний контроль чистоти виробів, якості термозшву й герметичності пакетів (К 4.1.1).

Відбраковані пакети утилізували.

В процесі роботи періодично проводять контроль маси нетто пакетів за допомогою терезів КП-11 (К 4.1.2). При невідповідності фактичної маси вимогам нормативної документації проводять регулювання фасувального пристрою.

На столі ГФ-12 пакети укладають по (10-50) штук (К 4.1.3) в мішки-вкладиші плівкові за ГОСТ 19360 або в інші види плівкових матеріалів, дозволену Міністерством охорони здоров'я України, а потім упаковують в ящики з картону для споживчої тари за ГОСТ 7933 або в упаковку з плівки

поліетиленовою термоусадочною за ГОСТ 25951, сформованою за ГОСТ 25776 або в інші види тари, дозволені Міністерством охорони здоров'я України та, що забезпечують збереження продукції.

В процесі роботи періодично проводять контроль правильності пакування групової тари.

Заповнена групова тара по транспортеру або вручну передається на маркування й відвантаження.

#### ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції

Маркування групової тари проводять на столі маркувальному ГФ-13.

На етикетці й етикетці групової тари вказують «Україна», найменування виробника, його товарний знак і адресу, назву препарату на латинській і українській мовах, склад препарату, масу препарату в грамах, умови зберігання, «Зберігати в недоступному для дітей місці», реєстраційний номер, номер серії, термін зберігання, штриховий код.

Картонні коробки обклеюють клейовою стрічкою та наклеюють етикетку із вказівкою препарату.

В процесі здійснення операції контролер ВКЯ перевіряє текст маркування на етикетці групової упаковки (К 4.2.1).

Упаковані коробки за серіями з допомогою візків вантажних ТР-14 відвозять на карантинний склад. Після аналізу і висновку МКЯ про відповідність препарату вимогам НД готову продукцію за допомогою візків вантажних ТР-14 по серіях перевозять на склад готової продукції (К 4.2.2).

При відповідності параметрів якості продукції вимогам НД її передають на склад готової продукції за допомогою візків вантажних ТР-14.

Зберігання засобу на складах виробника (споживача) забезпечують в прохолодному (8-15°C) захищеному від світла місці. Склад має бути обладнаний припливно-витяжною вентиляцією.

По завершенню всіх стадій процесу проводять чищення устаткування і технологічної тари, прибирання і дезобробку приміщень.

Показники технологічного процесу відображають в протоколах виготовлення серії. Після видачі ВКЯ позитивного результату аналізу готової продукції формується досьє на серію препарату, що включає: зареєстрований документ про якість препарату, аналітичні паспорти на використану сировину, матеріали, всі етикетки, використовувані в ході технологічного процесу (про підготовку приміщень, устаткування та ін.), протоколи виготовлення серії (протокол санітарної підготовки виробництва, протоколи виробництва серії, протокол пакування серії). Досьє на серію препарату разом з арбітражними архівними пробами зберігаються у ВКЯ.

Основні параметри технологічного процесу виробництва назального гелю з ділтіаземом наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

**Контрольні параметри технологічного процесу гелю назального з ділтіаземом 5% по 1 г в пакетах полімерних**

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і показник, що визначається	Місце контролю
1	2	3
<i>ДР 1 Підготовка виробництва</i>	У відповідності до ТХР 64-XXXXXXXX-00X-2015	
<i>ДР 2 Підготовка сировини</i>		
<i>ДР 2.1 Відваження сировини</i>		
К 2.1.1	Полігексаметиленгуанідину фосфат або триклозан Маса	Фізичний Ваги КП-1
К 2.1.2	Ділтіазем Маса	Фізичний Ваги КП-2
К 2.1.3	Метилцелюлоза Маса	Фізичний Ваги КП-2
<i>ДР 2.2 Відмірювання сировини</i>		
К 2.2.1	Пропіленгліколь Об'єм	Фізичний Мірник М-3
К 2.2.2	Глицерин Об'єм	Фізичний Мірник М-4

Продовж. табл. 3.8

1	2	3
<i>ТП 3 Приготування назального гелю з дилтіаземом</i>		
ТП 3.1 Приготування основи гелю		
К 3.1.1	Вода очищена Об'єм	Фізичний Мірник М-6
К 3.1.2	Реактор Р-5 Температура води очищеної	Фізичний Термометр КП 5.1
К 3.1.3	Реактор Р-5 Однорідність суспензованої системи	Візуальний
К 3.1.4	Реактор Р-5 Повнота набряку метилцелюлози	Візуальний
К 3.1.5	Вода очищена Об'єм	Фізичний Мірник М-6
К 3.1.6	Реактор Р-5 Однорідність метилцелюлозного гелю	Візуальний
ТП 3.2 Приготування розчину дилтіазему		
К 3.2.1	Вода очищена Об'єм	Фізичний Мірник М-6
К 3.2.2	Реактор Р-7 Температура води очищеної	Фізичний Термометр КП 7.1
К 3.2.3	Реактор Р-7 Повнота розчинення компонентів	Візуальний
К 3.2.4	Реактор Р-7 Повнота розчинення ділтіазему та полігексаметиленгуанідину фосфату	Візуальний
ТП 3.3 Введення діючих речовин до основи		
К 3.3.1	Реактор Р-5 Однорідність композиційної системи	Візуальний
ТП 3.4 Гомогенізація композиції		
К 3.4.1	Реактор Р-5 Однорідність гелю	Візуальний

Продовж. табл. 3.8

1	2	3
ТП 3.5 Деаерація композиції		
К 3.5.1	Реактор Р-5 Глибина вакууму	Фізичний Мановакуум- метр КП-5.2
К 3.5.2	Реактор Р-5 Час вакуумування гелю	Фізичний Годинник
К 3.5.3	Гель назальний з дилтіаземом	
	Зовнішній вигляд	
	Однорідність	
	Кількісний склад дилтіазему	
<i>ПМВ 4 Пакування, маркування, відвантаження назального гелю з дилтіаземом</i>		
ПМВ 4.1 Фасування і пакування назального гелю з дилтіаземом		
К 4.1.1	Пакети полімерні, заповнені гелем назальним з дилтіаземом Якість термошву	Візуальний
К 4.1.2	Автомат фасувальний ГФ-9 Маса наповнення пакетів назальним гелем з дилтіаземом	Терези КП-11
К 4.1.3	Кількість пакетів полімерних в груповій тарі	Візуальний
ПМВ 4.2 Маркування групової тари, відвантаження готової продукції		
К 4.2.1	Контроль тексту маркування групової тари	Візуальний
К 4.2.2	Препарат «Гель назальний з дилтіаземом 5% по 1 г в пакетах полімерних»	Проект МКЯ на препарат
	Опис	
	Ідентифікація	
	Однорідність	
	Маса вмісту упаковки	
	Мікробіологічна чистота	
	Кількісне визначення вмісту дилтіазему	



Запропонована технологія виготовлення гелю назального з дилтіаземом 5% разом з високими характеристиками стабільності й споживчими якостями забезпечує високий рівень його фармакологічної активності.

### 3.6 Визначення стабільності назального гелю з дилтіаземом

Вивчення стабільності назального гелю з дилтіаземом 5% проводили шляхом зберігання в прохолодному (8-15 °С) захищеному від світла місці 3-х експериментальних серій лікарського засобу, запакованого в пакети полімерні за ТУ У 25.2-02010741-057: 2006 по 1 г. Пакети являють собою тару з термозварювальних матеріалів (ламінований алюміній харчовий) об'ємом від 2 до 5000 см<sup>3</sup> з корпусом у формі рукава, та дном і відкритою горловиною. Після заповнення продуктом і термозварюванням горловини тара забезпечує герметичність пакування продукту. Тара забезпечує парогазонепроникність запакованої продукції, що надзвичайно актуально для продуктів, що містять термолабільні й летючі інгредієнти, оскільки в недостатньо герметичній упаковці відбуваються втрати основної діючої речовини. Пакети полімерні відповідно до нормативної документації призначені для пакування, транспортування та зберігання харчових продуктів рослинного і тваринного походження (у тому числі кондитерських виробів, соусів, молокопродуктів, продуктів глибокої заморозки, м'яса, риби та продуктів їх переробки, соків, вин, овочів, фруктів), кулінарної продукції, реалізованої населенню, продукції рослинництва, лікарських засобів, парфумерно-косметичних виробів, товарів побутової хімії та іншої промислової продукції. Нормативна документація на дану тару розроблена кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету. Промисловий випуск пакетів полімерних із нанесеним на їх поверхню поліграфічним оформленням здійснює ТОВ «Бара» (м. Запоріжжя).

Для пакування назального гелю з дилтіаземом 5% використані пакети полімерні ємністю 2 мл, що забезпечують можливість його одноразового застосування.

У процесі зберігання контролювали основні параметри якості гелю, регламентовані вимогами ДФУ, пропонованими до м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування (опис, однорідність, кількісний вміст дилтіазему, мікробіологічна чистота). Результати досліджень представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Результати аналізу гелю назального з дилтіаземом 5%  
по 1 г в пакетах полімерних в процесі зберігання**

Термін зберігання	Результати аналізу			
	Зовнішній вигляд	Однорідність	Кількісний склад дилтіазему, % ( $\bar{X} \pm \Delta x$ )	Мікробіологічна чистота
1	2	3	5	6
Вимоги ДФУ 1	Гель від білого до бежевого кольору з можливою наявністю жовтуватого відтінку без запаху	Повинен бути однорідним	4,5-5,5	В 1 г препарату допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів (бактерій та грибів) В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i>
15.05.2014				
Первинний аналіз	відповідає	відповідає	5,1±0,13	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	«»	«»	5,1±0,07	Бактерії – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudo-</i>

Продовж. табл. 3.9

1	2	3	4	5
				monas aeruginosa і Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
6 місяців	«»	«»	5,0±0,09	Бактерії – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseudo- monas aeruginosa і Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
12 місяців	«»	«»	4,9±0,09	Бактерії – 20 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseu- domonas aeruginosa й Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
19.05.2014				
Первин- ний аналіз	«»	«»	5,2±0,17	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseudo- monas aeruginosa і Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
3 місяці	«»	«»	5,2±0,13	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseudo- monas aeruginosa і Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
6 місяців	«»	«»	5,1±0,09	Бактерії – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseu- domonas aeruginosa й Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
12 місяців	«»	«»	5,1±0,13	Бактерії – 20 Гриби – відсутні Бактерії роду Pseudo- monas aeruginosa і Staphylococcus aureus в 1 г відсутні

Продовж. табл. 3.9

1	2	3	4	5
20.05.2014				
Первинний аналіз	«»	«»	4,9±0,09	Бактерії – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	«»	«»	4,9±0,13	Бактерії – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	«»	«»	4,8±0,15	Бактерії – 20 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
12 місяців	«»	«»	4,8±0,17	Бактерії – 20 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Як випливає з наведених даних, показники якості гелю назального з дилтіаземом 5% по 1 г у пакетах полімерних залишаються незмінними протягом 12 місяців зберігання (дослідження тривають).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [156-162].

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад гелю назального з дилтіаземом 5% на гідрофільній основі, що забезпечує інтенсивне вивільнення діючої

речовини і має високі фармакотехнологічні, біофармацевтичні й консистентні властивості.

2. Виявлено, що носій на основі метилцелюлозного гліцерогелю забезпечує максимальний рівень вивільнення дилтіазему з мазевих композицій.

3. Вивчено мікробіологічні характеристики назального гелю з дилтіаземом. Виявлено, що дана лікарська форма не має антимікробних властивостей і потребує додаткового використання допоміжних речовин-консервантів. Встановлено, що введення до складу лікарської форми 0,15% полігексаметиленгуанідину фосфату або триклозану, або суміші ніпагін:ніпазол (8:2) забезпечує рівень його мікробної контамінації, відповідний до вимог ДФУ стосовно нестерильних фармакотерапевтичних засобів для назальної дії.

4. Реологічні властивості розробленої м'якої назальної лікарської форми дилтіазему на основі метилцелюлозного гліцерогелю характеризують її як тиксотропну систему, в структурі якої домінують коагуляційні зв'язки, що забезпечують її повне відновлення після зняття напруги. Консистентні властивості композиції знаходяться в межах реологічного оптимуму мазей.

5. Виявлено, що розроблена назальна лікарська форма дилтіазему на основі метилцелюлозного гліцерогелю є механічною сумішшю діючих та допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою. Виготовлення назального гелю з дилтіаземом 5% при температурах, прийнятих в технологічному процесі носіїв на основі метилцелюлози (80-90 °C), не призводять до деструкції компонентів даної лікарської форми.

6. З урахуванням особливостей виготовлення м'яких лікарських форм для назального застосування, а також фізико-хімічних і технологічних властивостей інгредієнтів, розроблена технологічна схема виробництва препарату «Гель назальний з дилтіаземом 5% по 1 г у пакетах полімерних» в промислових умовах і представлено науково обґрунтований виклад технологічного процесу виготовлення. Також запропонована зручна

технологія екстемпорального виробництва назального гелю з дилтіаземом за умов аптек.

7. Основні показники якості назального гелю з дилтіаземом, передбачені нормативною документацією, не змінюються протягом 12 місяців (дослідження тривають) при зберіганні препарату в прохолодному (8-15°C), захищеному від світла місці в пакетах полімерних одноразових, закупорених термозварюванням.

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ДИЛТІАЗЕМОМ

Властивості, стабільність, біологічна доступність супозиторіїв залежать від виду основи, природи інших допоміжних речовин, застосованої технології [163-166]. Розробка складу та технології супозиторіїв вимагає наукового обґрунтування, суворо індивідуального підбору зазначених факторів [167-172].

#### 4.1 Розробка оптимального складу і біофармацевтичні дослідження супозиторіїв ректальних з дилтіаземом

В якості носіїв для ректальної лікарської форми дилтіазему досліджували супозиторні основи і поверхнево-активні речовини, що широко застосовуються в промисловому і аптечному виробництві м'яких лікарських форм та описані в літературі [104, 106, 173]. Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомату Франко-Креспі. Середня маса супозиторіїв на ліпофільних основах складала 1,3 г, а на поліетиленоксидній – 1,6 м. Концентрація ПАР у всіх дослідах – 2% від маси супозиторіїв, вміст дилтіазему – 0,1 г в кожному супозиторії. Дослідження проводили за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [146].

Як параметр оптимізації обрали вивільнення дилтіазему із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення дилтіазему із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [126] за температури  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» в станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Діалізім середовищем із урахуванням розчинності

дилтіазему була обрана вода очищена. Концентрацію вивільненого через 30 хв дилтіазему встановлювали спектрофотометрично [147].

Матриця планування експерименту і результати визначення концентрації дилтіазему, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 30 хв, в діалізатах представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Матриця планування і результати визначення концентрації (у %) дилтіазему, що вивільнився з супозиторних композицій (інтервал 30 хв)**

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	В <sub>3</sub>	В <sub>4</sub>	
а <sub>1</sub>	1) 23,5	2) 28,2	3) 14,1	4) 9,4	225,6
	23,5	28,2	18,8	9,4	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	47,0	28,2	
а <sub>2</sub>	5) 32,9	6) 37,7	7) 23,5	8) 18,8	329,3
	28,2	37,7	28,2	14,1	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	94,0	113,1	75,2	47,0	
а <sub>3</sub>	9) 32,9	10) 37,7	11) 28,2	12) 18,8	348,2
	37,7	42,4	23,5	18,8	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	103,5	117,8	75,2	51,7	
а <sub>4</sub>	13) 23,5	14) 28,2	15) 18,8	16) 9,4	235,0
	23,5	28,2	18,8	14,1	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	51,7	32,9	
Сума	338,5	390,7	249,1	159,8	1138,1

Позначення досліджуваних факторів:

А – супозиторні основи: а<sub>1</sub> – твердий жир; а<sub>2</sub> – масло какао; а<sub>3</sub> – заводська жирова основа (сало рослинне або жир гідрогенізований – 60%; парафін – 10%; масло какао – 30%); а<sub>4</sub> – суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1.



В – ПАР:  $v_1$  – емульгатор № 1;  $v_2$  – моногліцериди дистильовані;  $v_3$  – твін-80;  $v_4$  – без емульгатора.

У табл. 4.2 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 4.2

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних з  
визначення вивільнення дилтіазему з супозиторних основ  
(інтервал 30 хв)**

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Фактор А	998,68	3	332,9	60,1	2,9
Фактор В	2583,14	3	861,1	155,4	2,9
АВ-взаємодія	58,93	9	6,56	1,18	2,23
Похибка	177,35	32	5,54	–	–
Загальна сума	30802,93	47	–	–	–

Як впливає з представлених даних фактор А (вид основи) і фактор В (вид ПАР) статистично значимо впливають на вивільнення дилтіазему із супозиторіїв. При цьому вплив виду ПАР більш значний, ніж виду основи-носія. Взаємодія між цими фармацевтичними факторами статистично незначна.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [146] дозволила побудувати наступні ряди переваг:

за чинником А (вид основи-носія)

$$a_3 > a_2 > a_4 > a_1$$

за фактором В (вид ПАР)

$$v_2 > v_1 > v_3 > v_4$$

Таким чином, найбільш швидке вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних забезпечує носій на заводський жировій основі в композиції з моногліцеридами дистильованими.

#### 4.2 Обґрунтування оптимальної концентрації поверхнево-активних речовин в ректальних супозиторіях з дилтіаземом

Супозиторії ректальні з дилтіаземом на заводській жировій основі готували методом виливання з використанням форм від напівавтомату Франко-Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) складала 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, вміст дилтіазему – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [146]. У якості параметра оптимізації обрали вивільнення дилтіазему із супозиторіїв, як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення дилтіазему із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [126] за температури  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (виробник «Permegear. Inc.», США). Діалізним середовищем з урахуванням розчинності дилтіазему була обрана вода очищена [130]. Концентрацію дилтіазему, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі Specord 200 (виробник «Analytik Jena», Німеччина) [147].

Матриця планування й результати визначення концентрації дилтіазему, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (моногліцериди дистильовані) через 30 хв представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Матриця планування і результати визначення концентрації (у %) дилтіазему, що вивільнився із супозиторіїв ректальних (інтервал 30 хв) з різним вмістом моногліцеридів дистильованих**

Концентрація моногліцеридів дистильованих в супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,5	18,8	23,5	23,5	65,8	21,93
1	23,5	23,5	28,2	75,2	25,07
2	37,7	37,7	42,4	117,8	39,27
3	37,7	42,4	37,7	117,8	39,27
5	28,2	28,2	23,5	79,9	26,63
Сума				456,5	

У табл. 4.4 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 4.4

**Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)**

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Вид основи-носія	4	814,64	203,66	27,67	3,5
Похибка	10	73,63	7,36	—	—
Загальна сума	14	888,27	—	—	—

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) на вивільнення дилтіазему із супозиторних композицій ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ). Проведена перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення дилтіазему за допомогою множинного рангового критерію Дункана [146]. При цьому встановлено, що

за впливом концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в наступний ряд переваг:

$$3\%(2\%)>5\%(1\%)>0,5\%$$

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації моногліцеридів дистильованих у супозиторіях ректальних з дилтіаземом вище 3% не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми. При цьому інтенсивність вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв, що містять 2% і 3% моногліцеридів дистильованих, статистично не різняться.

Вищенаведені дані вказують на доцільність уведення до складу ректальних супозиторіїв дилтіазему 2% моногліцеридів дистильованих, внаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення.

#### 4.3 Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторних мас з дилтіаземом

Консистентні властивості супозиторних мас надають безпосередній вплив на технологічні параметри процесу виготовлення ректальних лікарських форм, а також на розподіл речовини між основою і слизовою оболонкою після введення лікарської форми [174, 175]. При цьому температурний фактор для супозиторіїв на ліпофільних основах є визначальним для початку вивільнення, всмоктування лікарських речовин і ступеня їх біологічної доступності [176, 177].

Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторної маси з дилтіаземом на заводський жировій основі і 2% моногліцеридів дистильованих проводили за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» з циліндровим пристроєм за температури тіла людини 37°C і передбаченій температурі проведення технологічного процесу 50°C [178] за методикою, описаною в розд. 2.

Ступінь руйнування структури досліджуваних систем в процесі незворотних деформацій оцінювали за величиною «механічної стабільності», яку обчислювали як відношення межі міцності структури системи до руйнування до величини межі міцності структури після руйнування [179].

Результати встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для досліджуваної супозиторної маси з дилтіаземом, що містить заводську жирову основу і 2% моногліцеридів дистильованих за температури 37°C, представлені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Значення граничної напруги зсуву та ефективної в'язкості супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 37°C**

Гرادієнт зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Градiєнт зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	4,28	4,28	1312	603,06	1,38
5,4	5,50	3,06	729	398,98	1,44
9	7,33	2,44	437,4	230,96	1,58
16,2	11,61	2,15	243	129,53	1,60
27	17,72	1,97	145,8	78,21	1,61
48,6	30,55	1,89	81	43,38	1,61
81	50,10	1,86	48,6	26,27	1,62
145,8	87,98	1,81	27	14,66	1,63
243	141,75	1,75	16,2	9,17	1,70
437,4	252,34	1,73	9	5,50	1,83
729	417,92	1,72	5,4	3,67	2,04
1312	609,78	1,39	3	2,44	2,44

Результати свідчать про наявність структури в системі супозиторної маси, оскільки її максимальне напруження зсуву під впливом зростаючих сил деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

Реограма течії супозиторної маси з дилтіаземом за температури 37°C представлена на рис. 4.1.

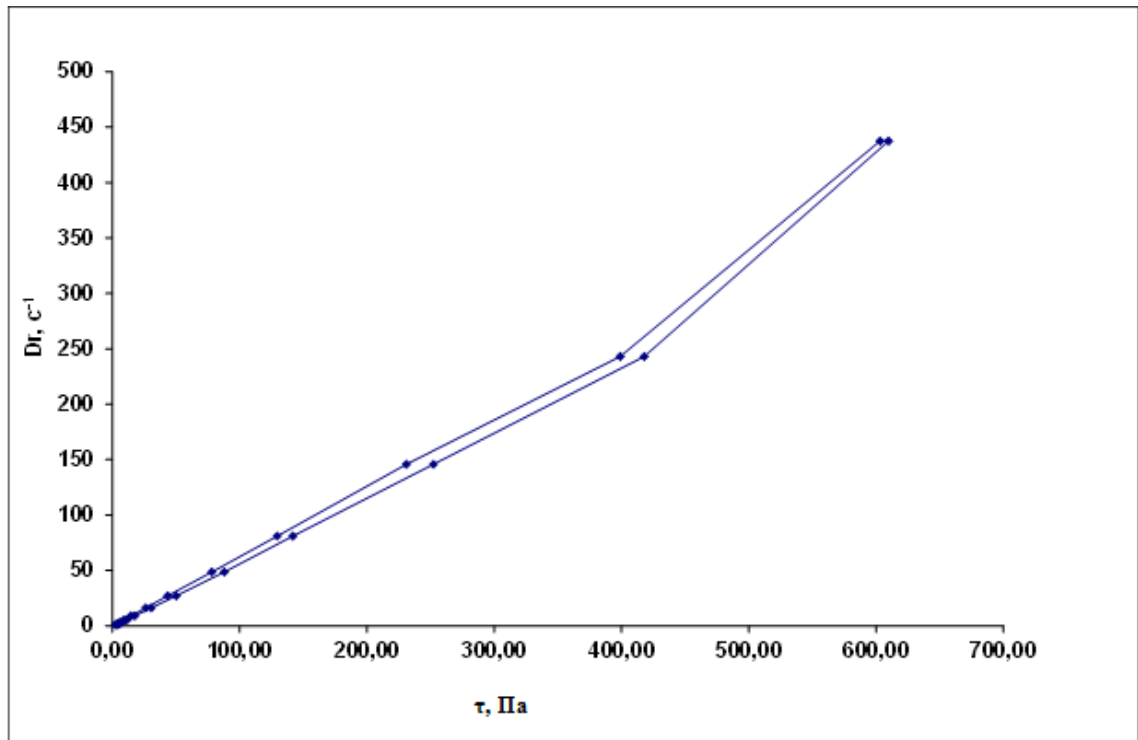


Рис. 4.1. Реограма течії супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 37°C

Аналіз реограми показує, що має місце утворення висхідною та низхідною гілками так званої «петлі гістерезису», що переконливо доводить наявність в структурі супозиторної маси коагуляційних зв'язків, що відновлюються після руйнування. Значення «механічної стабільності» супозиторіїв становить 1,1, що також підтверджує високі тиксотропні властивості композиції, які забезпечили відновлення її структури після механічних впливів під час технологічного процесу і рівномірного розподілу біологічно активної речовини в лікарській формі.

Наступними дослідженнями реологічних властивостей супозиторної маси з дилтіаземом на заводській жировій основі з додаванням 2% моногліцеридів дистильованих при 50°C виявлено, що хоч вона розріджується за даної температури, але ще зберігає властивості структурованих систем. Про це свідчить утворення на реограмі течії маси

(рис. 4.2) висхідною і низхідною гілками «петлі гістерезису», хоча і значно меншої площі, ніж у реограмі композиції за температури 37°C. Домінування тиксотропних властивостей у досліджуваній супозиторній масі підтверджує розраховане незначне значення «механічної стабільності» композиції, що становить 1,36.

Результати встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для досліджуваної супозиторної маси з ділтіаземом на ліпофільній основі за температури 50°C представлені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Значення граничної напруги зсуву та ефективної в'язкості супозиторної маси з ділтіаземом на ліпофільній основі за температури 50°C**

Гradient зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Гradient зсуву, Дс <sup>-1</sup>	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	4,28	4,28	1312	398,37	0,91
5,4	5,50	3,06	729	222,40	0,92
9	7,33	2,44	437,4	138,09	0,95
16,2	11,61	2,15	243	81,87	1,01
27	18,33	2,04	145,8	50,10	1,03
48,6	20,77	1,28	81	30,55	1,13
81	33,61	1,24	48,6	18,94	1,17
145,8	53,77	1,11	27	13,44	1,49
243	87,98	1,09	16,2	8,55	1,58
437,4	143,59	0,98	9	6,72	2,24
729	229,74	0,95	5,4	4,89	2,72
1312	411,81	0,94	3	3,67	3,67

Реограма течії супозиторної маси з ділтіаземом при температурі 50°C представлена на рис. 4.2.

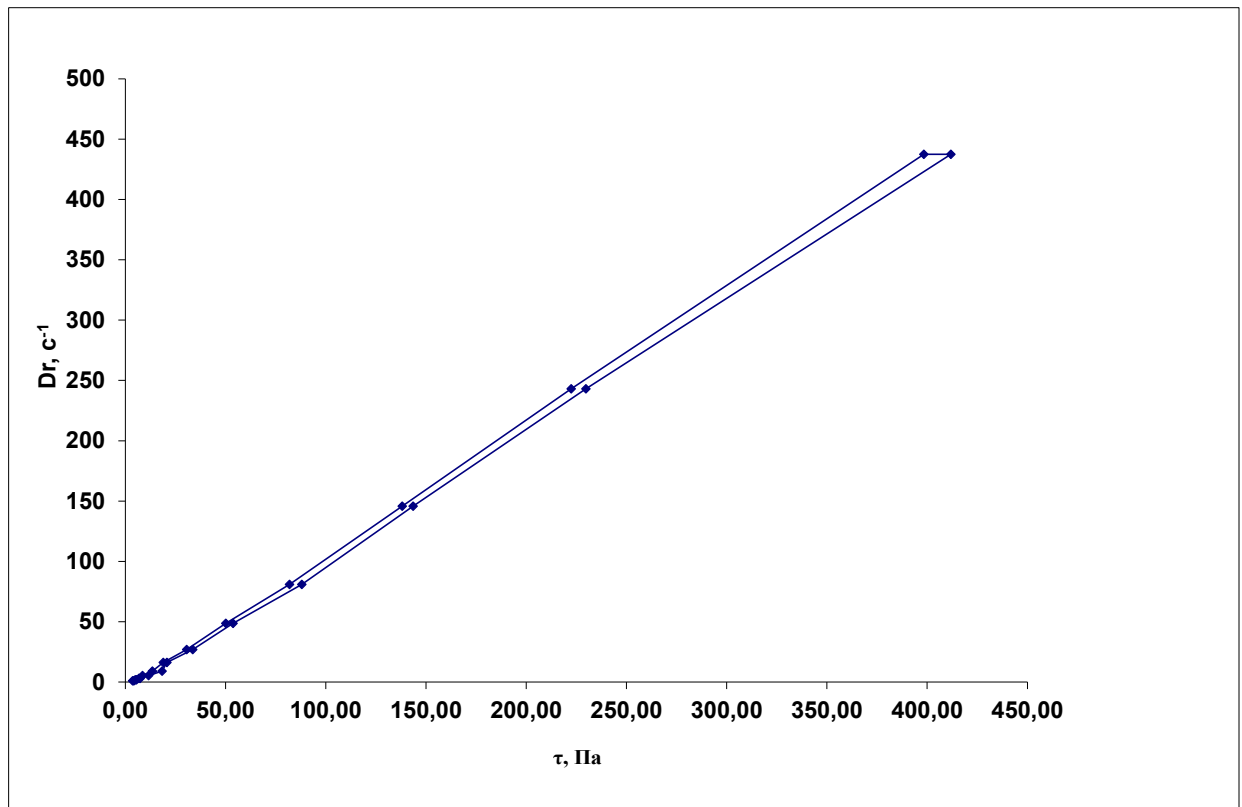


Рис. 4.2. Реограма течії супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 50°C

Виявлені тиксотропні властивості супозиторної маси з дилтіаземом на ліпофільній основі за температури 50°C вказують на його рівномірний розподіл в супозиторній композиції.

#### 4.4 Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з дилтіаземом

В якості об'єктів термогравіметричних досліджень використовували ректальні супозиторії з дилтіаземом 0,1 г (містять 2% ПАР), а також діючі (дилтіазем) і допоміжні (жир кондитерський, парафін, масло какао, моногліцериди дистильовані) речовини даної лікарської форми. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі «Shimadzu DTG-60» (Японія) з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях від 25 до 250°C. У якості еталонної субстанції використовували  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Швидкість нагрівання становила 10°C за хв. Маса



зразків для досліджень була 7,11–32,87 мг. Отримані дані дериватограф графічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на діватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміну маси зразку в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми й використовується для якісної оцінки дериватограми [180, 181].

Отримані дані термічного аналізу компонентів супозиторіїв основи – жиру кондитерського, парафіну, масла какао, моногліцеридів дистильованих, а також субстанції дилтіазему наведено на рис. 4.3-4.7 відповідно.

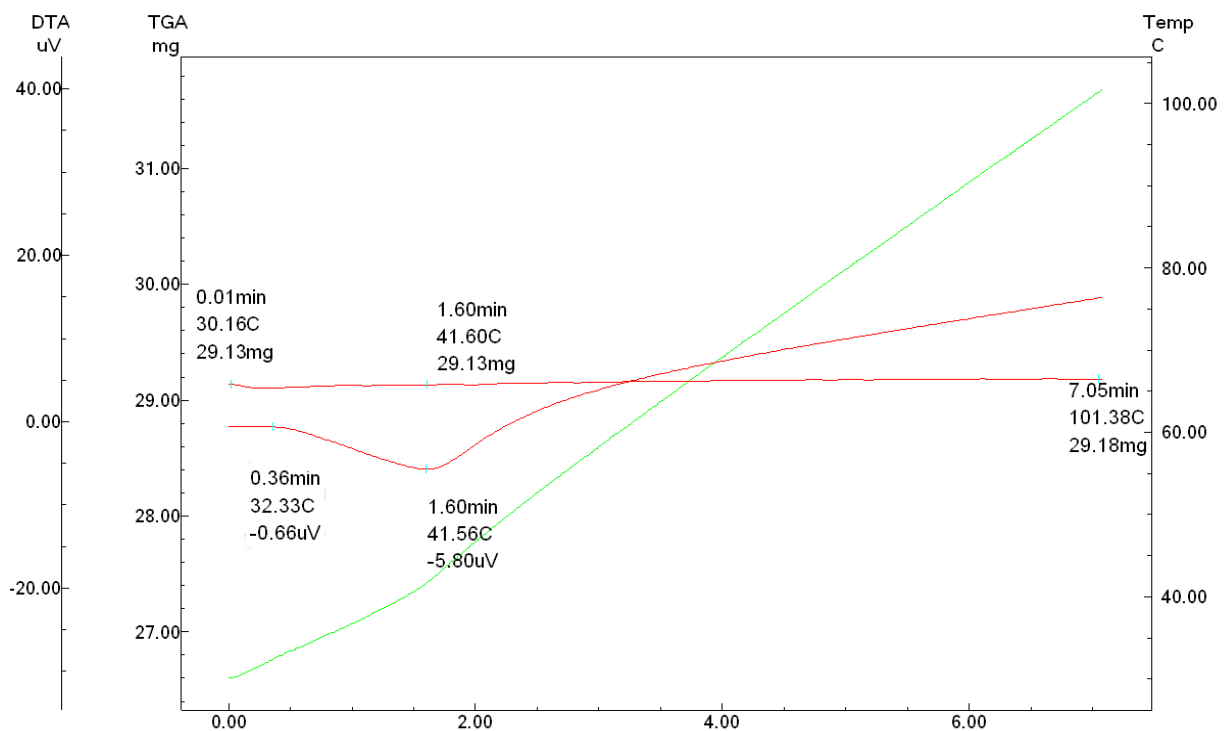


Рис. 4.3. Дериватограма жиру кондитерського

Відповідно до даних термогравіметричного аналізу дилтіазем є термічно-стійкою сполукою в діапазоні температур від 29,4 до 251,28°C. Дериватограма жиру кондитерського та масла какао свідчать про те, що вони є легкоплавкими сполуками з температурою плавлення 41,56°C та 41,35°C відповідно. Необхідно відмітити, що процес плавлення допоміжної речовини

масла какао відбувається вже за 30°C, а жиру кондитерського тільки після 32°C.

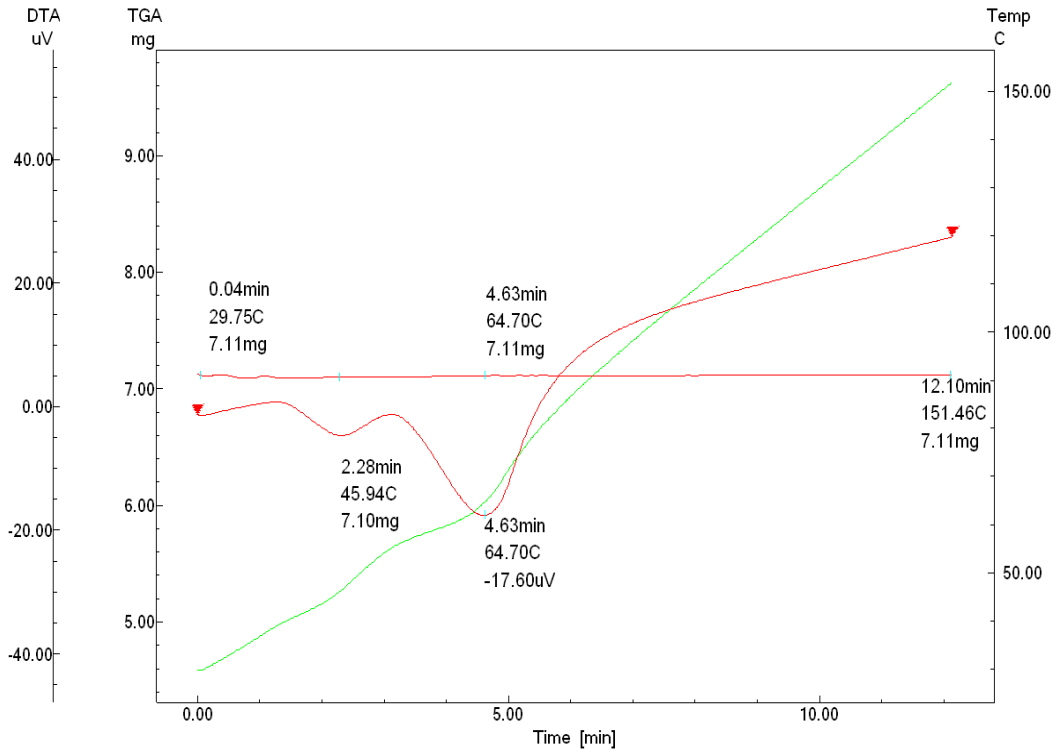


Рис. 4.4. Дериватограма парафіну

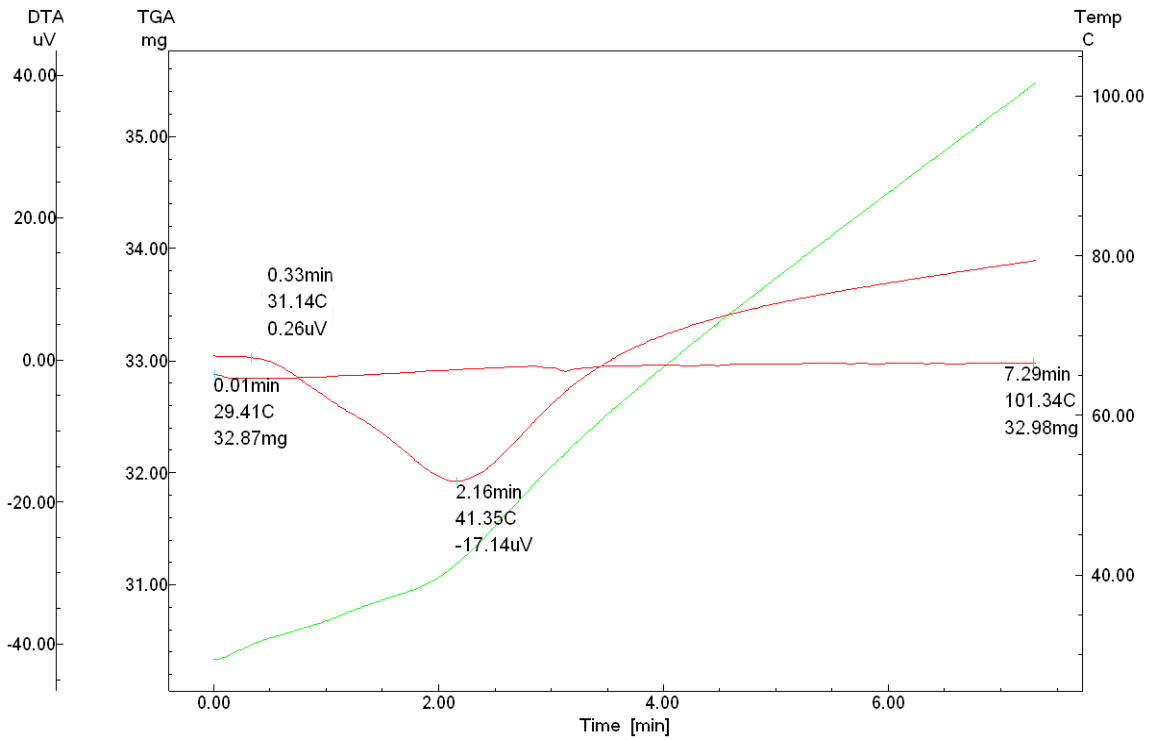


Рис. 4.5. Дериватограма масла какао

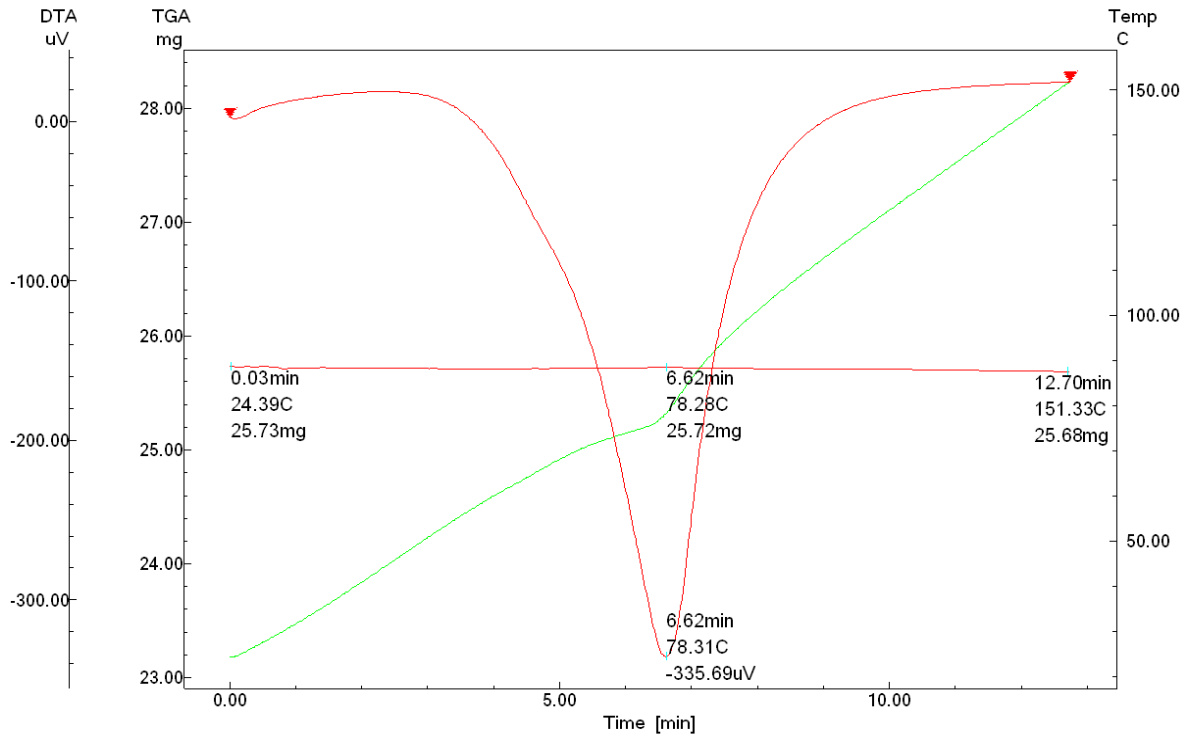


Рис. 4.6. Дериватограма моногліцеридів дистильованих

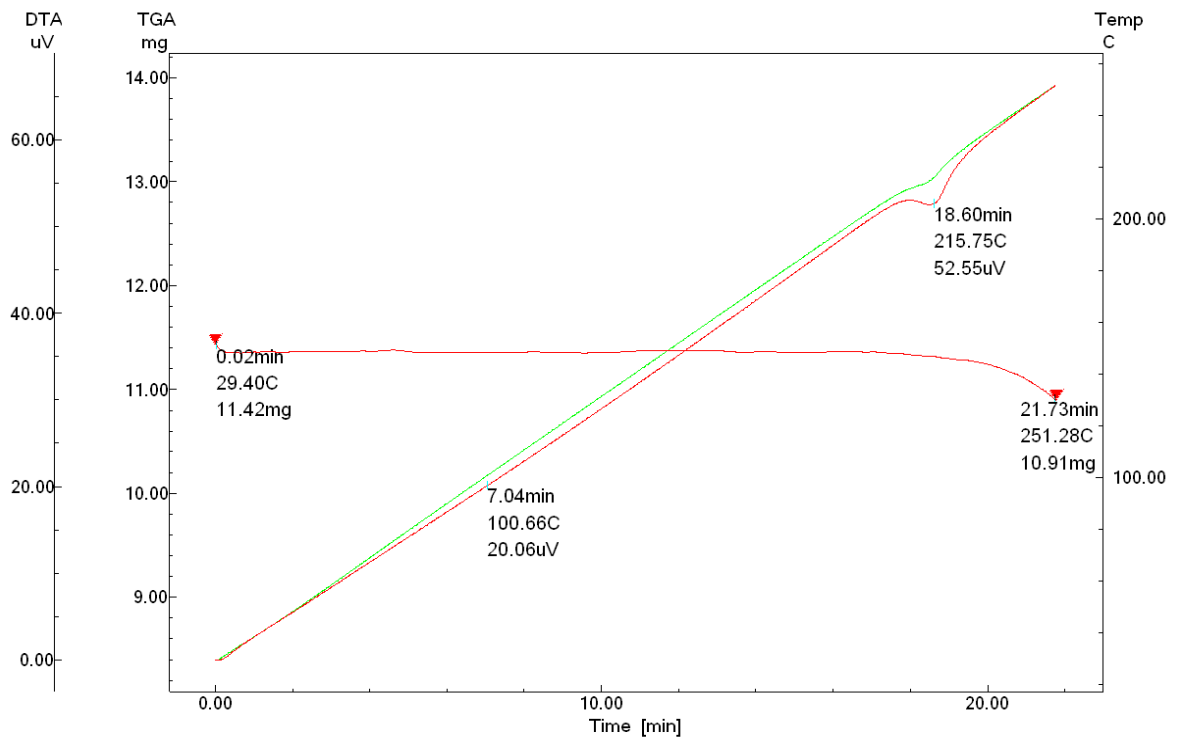


Рис. 4.7. Дериватограма дилтіазему

Дериватограми парафіну та МГД характеризують ці сполуки, як такі, що мають вищу температуру плавлення в порівнянні з маслом какао та

жиром кондитерським. Так, зразок парафіну повністю розплавився на 4,63 хв експерименту за температури 64,7°C, а емульгатор МГД за температури 78,31°C на 6,62 хв експерименту.

На рис. 4.8 представлена дериватограма ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г.

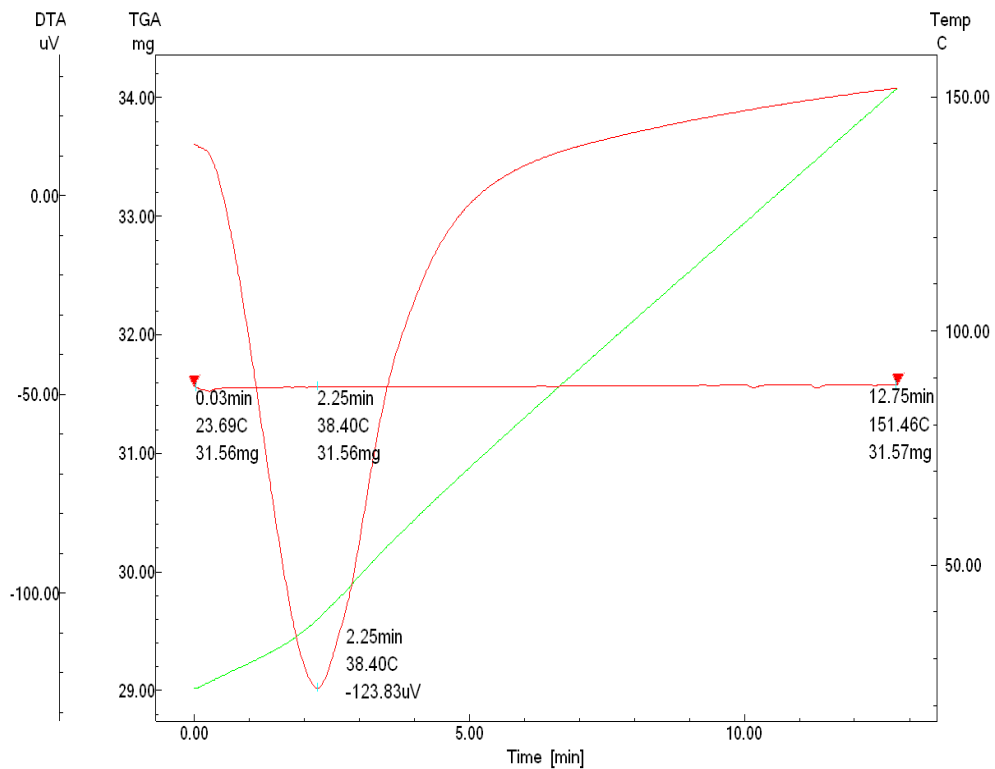


Рис. 4.8. Дериватограма ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г

Відповідно до отриманих даних термогравіметричного аналізу виявлено, що супозиторна маса з дилтіаземом не досягає критичної температури в межах 150°C, на що вказує відсутність втрати в масі.

Наявність теплових ефектів на дериватограмі ректальних супозиторіїв з дилтіаземом збігається з тепловими ефектами всіх компонентів супозиторної основи-носія, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між біологічно активною речовиною аплікаційної лікарської форми і допоміжними речовинами.

#### 4.5 Мікробіологічне вивчення супозиторіїв ректальних з дилтіаземом

Одним з найважливіших показників лікарських засобів є відсутність мікробної контамінації, що сприяє підвищенню їхньої безпеки та стабільності протягом тривалого часу. При розробці нестерильних препаратів для зовнішнього застосування (мазей, гелів, лініментів та ін.) з метою досягнення необхідного рівня мікробіологічної чистоти використовують технологічні заходи, зокрема, вводять до складу лікарських форм антисептичні речовини [182-184].

Однак, оскільки введення консервантів проводять тільки в разі необхідності, на першому етапі досліджень вивчають мікробну контамінацію лікарської форми без допоміжних речовин антимікробної дії.

Мікробіологічну чистоту ректальних супозиторіїв з дилтіаземом встановлювали відповідно до п. 2.6.12; 2.6.13 ДФУ 1 з урахуванням того, що антимікробною дією дана лікарська речовина не володіє. Відповідно до ДФУ 1 ректальні лікарські засоби відносяться до категорії № 3 з мікробіологічної чистоти.

Дослідження проводили на трьох дослідних партіях ректальних супозиторіїв на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедрою – доцент, д. мед. н. Камишний А. М.) під керівництвом доцента кафедри, к. мед. н. Количевої Н. Л. Результати досліджень представлені в табл. 4.7.

З наведених даних видно, що мікробіологічна чистота ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі відповідає вимогам, які пред'являються ДФУ 1 до категорії № 3 (готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення). Це дає можливість не використовувати консерванти у складі лікарської форми.

**Результати визначення мікробіологічної чистоти дослідних серій  
супозиторіїв ректальних з дилтіаземом**

Номер серії	Вимоги ДФУ 1	Результат
270114	В 1 г препарату допускається наявність життєздатних аеробних мікроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій і не більше 100 грибів В 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>	Бактерій – 250 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні
280114	«те саме»	Бактерій – 300 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні
290114	«»	Бактерій – 200 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 1 г відсутні

#### 4.6 Розробка технології виробництва супозиторіїв з дилтіаземом

Відомо, що технологія виготовлення м'яких лікарських форм для ректального застосування робить істотний вплив на якість препарату, його терапевтичну активність і споживчі характеристики [104, 106, 173].

На підставі результатів проведених експериментальних досліджень і фізико-хімічних властивостей інгредієнтів нами запропонована технологія виготовлення супозиторіїв ректальних з дилтіаземом в умовах екстемпорального виробництва і розроблена технологічна схема його

отримання для фармацевтичних підприємств відповідно до вимог ГНД 09-001-98 [155].

Відповідно до ДФУ 1.2, 5.N.1.1. і «Вимогам до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (Методичні рекомендації, МОЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене і перероблене) в аптеці забезпечуються умови GPP (належної аптечної практики) щодо приміщення, обладнання, персоналу та контролю якості виготовлених нестерильних лікарських засобів.

До складу виготовлених ректальних супозиторіїв входять дилтіазем та ліпофільна основа в наступних співвідношеннях:

Дилтіазем	0,1
Моногліцериди дистильовані	0,04-0,05 г
Заводська жирова основа (жир кондитерський – 60%; парафін – 10%; масло какао – 30%)	Інше до отримання супозиторіїв середньою масою 2,0-2,5 г

Для виготовлення 10 ректальних супозиторіїв у виробничому приміщенні для виготовлення нестерильних лікарських засобів аптеки у фарфорову чашку відважують 20-25 г ліпофільної заводської жирової основи (суміші жиру кондитерського, парафіну і масла какао), та 0,1-0,13 г моногліцеридів дистильованих (кількість ПАР складає 2,0% від середньої ваги супозиторіїв), поміщають чашку на водяну баню та розплавляють основу за температури 50-60°C при повільному перемішуванні вмісту чашки до отримання однорідної маси. Далі в порцелянову ступку відважують 0,1 г дилтіазему, ретельно подрібнюють речовину, змішують її з частиною розплавленої основи, а потім отриману суміш додають до всієї розплавленої основи. Вміст фарфорової чашки ретельно перемішують. Виготовлену

супозиторну масу виливають у попередньо охолоджені спеціальні металеві форми. Осередки форм перед початком виливання супозиторної маси протирають марлевым тампоном, змоченим мильним спиртом. Наповнену форму поміщають в морозильну камеру холодильника на 10-15 хв для застигання.

Після застигання готові супозиторії витягують з осередків металеві форми і запечатують у контурну упаковку з полімерних або комбінованих матеріалів з алюмінієвою фольгою або упаковують у воцані капсули чи інші пакувальні матеріали, дозволені МОЗ України для застосування в медицині та фармації. Запаковані супозиторії зберігають у холодильнику (2-8°C).

Приготовлені ректальні супозиторії з дилтіаземом підлягають внутрішньоаптечному контролю якості відповідно до методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (МЗ України 2005, видання офіційне друге доповнене і перероблене, затверджені наказом МОЗ України № 391 від 03.08. 2005 року) та вимог ДФУ.

Технологічний процес промислового виробництва ректальних супозиторіїв з дилтіаземом включає в себе наступні стадії

ДР 1 Підготовка виробництва

ДР 2 Підготовка сировини

ДР 2.1 Подрібнення дилтіазему

ДР 2.2 Просіювання

ДР 2.3 Відважування сировини

ТП 3 Приготування супозиторної маси

ТП 3.1 Приготування супозиторної основи

ТП 3.2 Введення дилтіазему до супозиторної основи

ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси

ТП 4 Формування супозиторіїв з дилтіаземом

ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в блістерну контурну упаковку

ТП 4.2 Формування супозиторіїв



### ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки

ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з дилтіаземом

ПМВ 5.1 Укладання блістерів у пачки

ПМВ 5.2 Пакування та маркування готової продукції

Блок-схема технологічного процесу наведена на рис. 4.9.

ДР 1 Підготовка виробництва

Санітарну підготовку виробництва здійснюють відповідно до СТП XXXXXXXX-01-15.

ДР 2. Підготовка сировини

ДР 2.1 Подрібнення дилтіазему

Подрібнення дилтіазему проводять у млині шаровому ГФ-1 (К 2.1.1).

ДР 2.2 Просіювання

Подрібнений дилтіазем з операції ВР 2.1 переносять на сито вібраційне ГФ-2 0,5 мм і просіюють (К 2.2.1).

ДР 2.3 Відважування сировини

На терезах КП-3 в індивідуальні проміжні промарковані ємності відважують рецептурні кількості твердого жиру кондитерського на пальмоядровій основі (К 2.3.1), парафіну (К 2.3.2), масла какао (К 2.3.3) і моногліцеридів дистильованих (К 2.3.4). На терезах КП-4 в індивідуальну проміжну промарковану ємність відважують рецептурну кількість подрібненого і просіяного дилтіазему з операції ДР-2.2 (К 2.3.5).

Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і вручну або за допомогою візків переміщують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

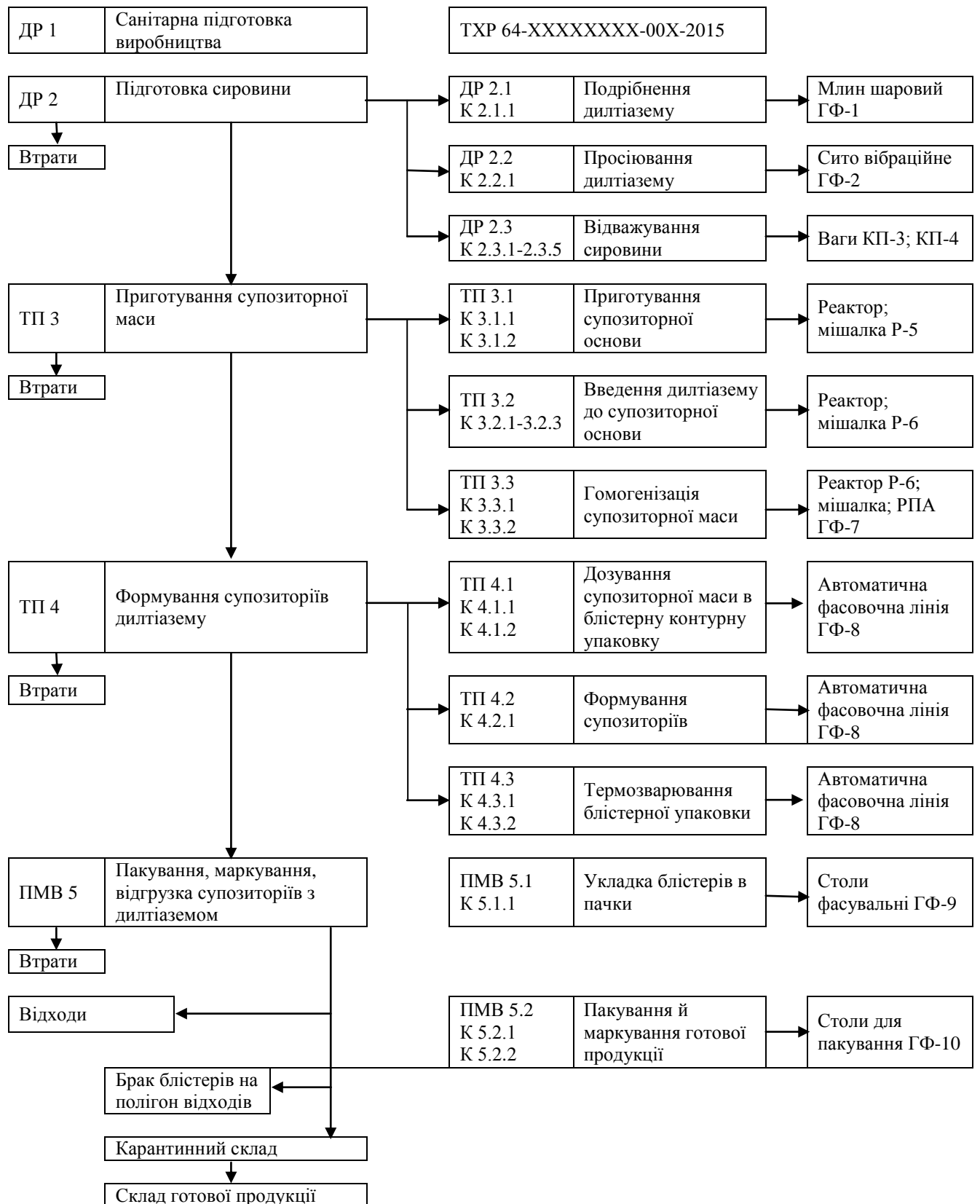


Рис. 4.9. Блок-схема технологічного процесу виготовлення супозиторіїв ректальних з дилтіаземом на ліпофільній основі

### ТП 3 Приготування супозиторної маси

#### ТП 3.1 Приготування супозиторної основи

Приготування супозиторної основи проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі) Р-5, забезпеченою тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв) з обігрівом.

У реактор-змішувач Р-5 з проміжних ємностей послідовно вносять відважені кількості твердого жиру кондитерського на пальмоядровій основі, масло какао, парафін і моногліцериди дистильовані, включають обігрів та розплавляють їх при температурі 60-65°C (К 3.1.1) при постійному перемішуванні до утворення розчину з однорідною консистенцією (К 3.1.2).

#### ТП 3.2 Введення дилтіазему в супозиторну основу

Введення дилтіазему в супозиторну основу проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі) Р-6, забезпеченим тихохідною якірною мішалкою (до 80 об/хв) та обігрівом.

У нагрітій до 50-60°C (К 3.2.1) реактор-змішувач Р-6 з реактора-змішувача Р-5 вносять 2-3-кратну по відношенню до маси дилтіазему кількість розплавленої суміші заводський жирової основи і моногліцеридів дистильованих (К 3.2.2). Потім в реактор-змішувач з проміжної ємності вносять відважену кількість подрібненого дилтіазему і ретельно перемішують. Після утворення гомогенної системи (К 3.2.3) в реактор-змішувач Р-6 частинами при постійному перемішуванні вносять розплавлену основу з реактора-змішувача Р-5.

#### ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси

Вміст реактора-змішувача Р-6 з операції ТП 3.2 ретельно гомогенізують за допомогою роторно-пульсаційного апарату РПА ГФ-7 до отримання однорідної системи (К 3.3.1).

Після завершення процесу хімік ВКЯ відбирає зразок напівфабрикату для контролю його однорідності та кількісного вмісту в ньому дилтіазему (К 3.3.2).

У разі встановлення неоднорідності вмісту реактора його піддають додатковій гомогенізації.

#### ТП 4 Формування супозиторіїв з дилтіаземом

##### ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в блістерну контурну упаковку

Операцію починають після отримання висновку ВКЯ при відповідній однорідності та кількісного вмісту дилтіазему у вмісті реактора-змішувача Р-6 вимогам МКЯ.

Готову гомогенну супозиторну масу з ТП 3.3 перекачують в автоматичну лінію розливу супозиторіїв ГФ-8. Формування супозиторіїв здійснюють шляхом дозування супозиторної маси з температурою  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  (К 4.1.1) в термозварювальні контурні осередки з плівки полімерної. У процесі роботи періодично проводять контроль маси наповнення осередків (К 4.1.2). При невідповідності фактичної маси вмісту осередків вимогам МКЯ проводять регулювання дозуючого пристрою.

##### ТП 4.2 Формування супозиторіїв

Після дозування супозиторної маси полімерна стрічка передається на ділянку поступового охолодження для забезпечення рівномірного застигання супозиторної маси (К 4.2.1).

##### ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки

Після охолодження верхня частина осередків герметично заварюється термічним методом. В процесі операції контролер проводить візуальний контроль якості зварювання (К 4.3.1).

Потім стрічка з контурними осередками після охолодження нарізається на окремі ділянки по 5 штук і автоматично передається на наступну стадію (К 4.3.2).

Відбраковані ділянки блістерної стрічки утилізують.

ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з дилтіаземом

##### ПМВ 5.1 Укладання блістерів у пачки

Упаковка блістерів по 2 штуки в пачки з картону для споживчої тари підгрупи хром-ерзац або картону для споживчої тари здійснюють вручну на столах для фасування ГФ-9. Разом з супозиторними блістерами у пачки вкладають інструкції по медичному застосуванню. Пачки обклеюють етикеткою-бандероллю з паперу етикеткового. На пачки ставлять штамп із зазначенням номеру серії й терміну придатності. Оформлені пачки вручну передають для їх укладання в ящики.

В процесі операції контролер проводить візуальний контроль кількості блістерів у пачках і наявність штампу (К 5.1.1).

#### ПМВ 5.2 Упаковка та маркування готової продукції

Упаковку продукції в транспортну тару здійснюють на столі пакувальному ГФ-10. Пачки з супозиторних блістерів укладають в коробки картонні. У кожному коробку поміщають пакувальний лист, де вказують кількість пачок і номер укладальника.

В процесі операції контролер проводить візуальну перевірку тексту маркування на етикетці групової упаковки (К 5.2.1).

На етикетці та етикетці групової тари вказують «Україна», найменування виробника, його товарний знак і адресу, назву препарату латинською та українською мовами, склад препарату, масу препарату в грамах, умови зберігання, «Зберігати в недоступному для дітей місці», реєстраційний номер, номер серії, термін зберігання, штриховий код.

Картонні коробки обклеюють стрічкою клейовою та наклеюють етикетку із зазначенням препарату.

Після закінчення операції контролер ВКЯ (відділу контролю якості) відбирає зразки готової продукції на аналіз у відповідності вимогам МКЯ.

Запаковані коробки за серіями із допомогою візків вантажних ТР-11 відвозять на карантинний склад. Після аналізу та укладення ВКЯ про відповідність препарату вимогам МКЯ готову продукцію за допомогою візків вантажних ТР-21 за серіями перевозять на склад готової продукції (К 5.2.2).

По завершенню всіх стадій процесу проводять чистку обладнання та технологічної тари, прибирання й дезобробку приміщень.

Показники технологічного процесу відображають в протоколах виготовлення серії. Після видачі ВКЯ позитивного результату аналізу готової продукції формується досьє на серію препарату і включає: зареєстрований сертифікат якості препарату, аналітичні паспорти на використану сировину, матеріали, всі етикетки, використані в ході технологічного процесу (про підготовку приміщень, обладнання та ін.), протоколи виготовлення серії (протокол санітарної підготовки виробництва, протоколи виробництва серії, протокол упаковки серії). Досьє на серію препарату разом з арбітражними архівними пробами зберігаються у ВКЯ.

Основні параметри технологічного процесу виробництва супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г у блістерній контурній упаковці наведено в табл. 4.8.

Запропонована технологія виготовлення супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г у блістерній контурній упаковці забезпечує надання препарату високі фармакотехнологічні й біофармацевтичні властивості.

*Таблиця 4.8*

**Контрольні параметри технологічного процесу виробництва  
супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г  
у контурних чарункових упаковках**

№ контрольної точки (найменування стадії)	Об'єкт контролю і визначений показник	Місце контролю
1	2	3
ДР 1 Підготовка виробництва	Відповідно до ТХР 64-XXXXXXXX-00X-2015	
ДР 2 Підготовка сировини		
ВР 2.1 Подрібнення дилтіазему		
К 2.1.1	Млин шаровий ГФ-1 Час подрібнення	Фізичний Годинник

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
ВР 2.2 Просіювання		
К 2.2.1	Сито вібраційне ГФ-2 Ступінь дисперсності дилтіазему	Фізичний Сито лабораторне
ВР 2.3 Відважування сировини		
К 2.3.1	Твердий жир кондитерський Маса	Фізичний Ваги КП-3
К 2.3.2	Парафін Маса	Фізичний Ваги КП-3
К 2.3.3	Масло какао Маса	Фізичний Ваги КП-3
К 2.3.4	Моногліцериди дистильовані Маса	Фізичний Ваги КП-3
К 2.3.5	Дилтіазем Маса	Фізичний Ваги КП-4
ТП 3 Приготування супозиторної маси		
ТП 3.1 Приготування супозиторної основи		
К 3.1.1	Реактор Р-5 Температура вмісту реактору	Фізичний Термометр КП 5.1
К 3.1.2	Реактор Р-5 Однорідність основи	Візуальний
ТП 3.2 Введення дилтіазему в супозиторну основу		
К 3.2.1	Реактор Р-6 Температура вмісту	Фізичний Термометр КП 6.1
К 3.2.2	Основа супозиторна Об'єм	Фізичний Мірний посуд реактора Р-6
К 3.2.3	Реактор Р-6 Однорідність вмісту	Візуальний
ТП 3.3 Гомогенізація супозиторної маси		
К 3.3.1	Реактор Р-6 Однорідність супозиторної маси	Візуальний

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
К 3.3.2	Маса супозиторна Однорідність супозиторної маси Кількісний склад дилтіазему	Візуальний Проект МКЯ
ТП 4 Формування супозиторіїв з дилтіаземом		
ТП 4.1 Дозування супозиторної маси в чарункову контурну упаковку		
К 4.1.1	Автоматична лінія розливу супозиторіїв ГФ-8 Температура супозиторної маси	Фізичний Термометр КП 8.1
	супозиторіїв ГФ-8 Температура супозиторної маси	
К 4.1.2	Супозиторна маса Маса вмісту чарункових комірок	Фізичний Ваги КП-22
ТП 4.2 Формування супозиторіїв		
К 4.2.1	Автоматична лінія розливу супозиторіїв ГФ-8 Температура камери охолодження	Фізичний Термометр КП 8.2
ТП 4.3 Термозварювання блістерної упаковки		
К 4.3.1	Контурна чарункова упаковка Якість зварки	Візуально
К 4.3.2	Контурна чарункова упаковка Кількість супозиторіїв	Візуально
ПМВ 5 Пакування, маркування, відвантаження супозиторіїв з дилтіаземом		
ПМВ 5.1 Пакування та маркування споживчої тари		
К 5.1.1	Пачки картонні Кількість блістерів Контроль маркування	Візуально
ПМВ 5.2 Пакування, й маркування готової продукції		
К 5.2.1	Транспортна упаковка Контроль маркування	Візуально



Продовж. табл. 4.8

1	2	3
К 5.2.2	Препарат «Супозиторії ректальні з дилтіаземом 0,1 г в контурній чарунковій упаковці»	Проект МКЯ на препарат
	Опис	
	Ідентифікація	
	Розпад	
	Мікробіологічна чистота	
	Кількісне визначення складу дилтіазему	

#### 4.7 Визначення стабільності супозиторіїв ректальних з дилтіаземом

Вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі проводили шляхом зберігання 3-х експериментальних серій засобу, упакованого в капсули парафіновані по 10 штук в коробки картонні в умовах холодильнику (2-8°C).

У процесі зберігання контролювали основні параметри якості ректальних супозиторіїв, регламентовані вимогами ДФУ, (опис, час розпаданя, кількісний вміст дилтіазему в лікарській формі, мікробіологічна чистота). Результати досліджень представлені в табл. 4.9.

Як впливає з отриманих даних основні показники якості ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі в процесі 6 місяців експериментального зберігання (дослідження тривають) залишаються стабільними.

**Результати аналізу ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г  
на ліпофільній основі в процесі зберігання**

Термін зберігання	Результати аналізу			
	Опис	Час розпаду, хв	Кількісний склад дилтіазему, мг $\bar{x} \pm \Delta x$	Мікробіологічна чистота
1	2	3	4	5
Вимоги ДФУ 1	Супозиторії кремового кольору з жовтуватим відтінком, однорідні в розрізі з наявністю повітряного стрижня, що мають однакову форму і твердість, забезпечуючи зручність застосування	не більше 30 хв	90-110	В 1 г препарату допускається наявність життєздатних аеробних макроорганізмів в кількості не більше 1000 бактерій та не більше 100 грибів В 1 г препарату не допускається наявність <i>Escherichia coli</i>
01.04.15				
Первинний аналіз	відповідає	9,4±0,15	100±1,7	Бактерій – 250 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	«»	9,5±0,21	100±2,1	Бактерій – 300 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5
6 місяців	«»	9,5±0,27	100±3,3	Бактерій – 350 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
03.04.15				
Первинний аналіз	«»	9,9±0,21	105±1,7	Бактерій – 200 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
3 місяці	«»	9,8±0,31	100±2,1	Бактерій – 250 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
6 місяців	«»	9,8±0,17	100±3,3	Бактерій – 300 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
07.04.15				
Первинний аналіз	«»	9,5±0,27	95±2,7	Бактерій – 350 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5
				Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
3 місяці	«»	9,7±0,17	95±1,7	Бактерій – 400 Гриби – відсутні Бактерії роду Esche- richia coli, Entero- bacteriaceae, Pseu- domonas aeruginosa, Staphylococcus aureus в 1 г відсутні
6 місяців	«»	9,8±0,37	95±3,3	Бактерій – 400 Гриби – відсутні Бактерії роду Esche- richia coli, Entero- bacteriaceae, Pseu- domonas aeruginosa, Staphylococcus aureus в 1 г відсутні

За матеріалами розділу опубліковані роботи [185-191].

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі, що забезпечує інтенсивне вивільнення лікарської речовини та високі реологічні та фармакотехнологічні властивості.

2. Встановлено, що носій, який містить композицію заводської жирової основи і моногліцеридів дистильованих, забезпечує максимальний рівень вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв.

3. Виявлено, що введення до складу основи-носія моногліцеридів дистильованих в концентрації 2% надає оптимальні біофармацевтичні властивості ректальним супозиторіям дилтіазему.

4. Реологічні властивості розробленої ректальної лікарської форми дилтіазему характеризують її як тиксотропну систему, в структурі якої домінують коагуляційні зв'язки, що забезпечують її повне відновлення після зняття напружень. Встановлено, що температурний режим виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом (процеси змішування, гомогенізація, розливу в форми) в межах 50-55°C забезпечує достатню плинність супозиторної маси, що забезпечує рівномірний розподіл діючих та допоміжних речовин в даній лікарській формі.

5. Встановлено, що розроблена ректальна лікарська форма дилтіазему – супозиторії на ліпофільній заводській жировій основі з вмістом 2% моногліцеридів дистильованих є механічною сумішшю діючих та допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою. Проведення виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом за температур, прийнятих в технологічному процесі супозиторних мас (не більше 90°C), не призводять до деструкції компонентів даної лікарської форми.

6. Вивчено мікробіологічні характеристики ректальних супозиторіїв з дилтіаземом. Виявлено, що рівень їх мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ 1, які пред'являються до лікарських засобів для ректального введення, що дозволяє виключити необхідність введення використання допоміжних речовин-консервантів у складі супозиторіїв з дилтіаземом.

7. З урахуванням особливостей виготовлення м'яких лікарських форм для ректального застосування, а також фізико-хімічних і технологічних властивостей інгредієнтів розроблена технологічна схема виробництва препарату «Супозиторії ректальні з дилтіаземом 0,1 г у контурних чарункових упаковках» в промислових умовах і представлено науково обґрунтований виклад технологічного процесу виготовлення. Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення супозиторіїв. Також запропонована зручна технологія екстемпорального виробництва супозиторіїв ректальних з дилтіаземом в умовах аптек.

8. Експериментально встановлено, що основні параметри якості супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г на ліпофільній основі значно не змінюються протягом 6 місяців зберігання (дослідження тривають) препарату в капсулах парафінованих в холодильнику (2-8°C).

## РОЗДІЛ 5

### ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ М'ЯКИХ АПЛІКАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ДИЛТІАЗЕМОМ

Визначення нешкідливості та специфічної активності лікарських препаратів є одним з важливих етапів проведення їх доклінічної оцінки. Їх вивчення проводиться за методиками та моделями, рекомендованими Державним фармакологічним центром МОЗ України і дозволяє оцінити ступінь токсичності пропонованих для клінічної апробації лікарських препаратів, встановити дози, спосіб і кратність застосування, можливість виникнення побічних реакцій організму і способи їх усунення.

Фармакологічні дослідження біологічної нешкідливості і специфічної активності гелю для назального застосування з дилтіаземом 5% і супозиторіїв ректальних з дилтіаземом 0,1 г проведені в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (зав. центром – д. мед. н., професор Абрамов А. В.) під керівництвом д. мед. н., доцента Кечина І. Л.

Обсяг доклінічних досліджень визначено згідно до вимог наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 «Про погодження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів».

#### 5.1 Обговорення результатів вивчення нешкідливості дилтіазему в аплікаційних м'яких лікарських формах

Вивчення нешкідливості аплікаційних лікарських форм дилтіазему виконували на білих нелінійних щурах обох статей. Щури надійшли з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (Київ). Вік щурів 3,5 місяця, маса 160-177 г.

Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінка і загальний стан), двічі на день тварин спостерігали в клітинах (захворюваність і смертність). Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, які не відповідають критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Клітки з тваринами були поміщені в окремі кімнати. Світловий режим: 12:00 – світло, 12:00 – темрява. Температура повітря підтримувалася в межах 19-25°C, відносна вологість – 50-70%. Температура і вологість повітря реєструвалися щодня. Був встановлений режим провітрювання, що забезпечує близько 15 об'ємів приміщення на год. Тварини містилися в клітках (400x320x160 мм) по 6 голів у кожній. Раціон харчування – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакету аналізу програм статистичної обробки результатів, версії Microsoft Office Excell 2003. Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення  $\pm$  стандартна похибка середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента і U- критерію Уїтні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

5.1.1 Дослідження гострої токсичності аплікаційних м'яких лікарських засобів ділтіазему. Визначення параметрів гострої токсичності лікарських форм ділтіазему проводили згідно рекомендацій Державного Експертного Центру МОЗ України [127].

Визначення параметрів гострої токсичності ділтіазему проводили за допомогою експрес-методу Б. В. Прозоровського зі співавторами. [192]. Формували 4 групи по 3 спостереження в кожній. Попередньо визначали стартові дози введеної субстанції для зменшення кількості задіяних тварин з



етичних міркувань згідно сучасним вимогам експериментальної етики [193]. Стартові дози брали по таблиці В. Б. Прозоровського і орієнтувалися, що в конкретному випадку  $ED_{50}=LD_{50}$  по 100% загибелі експериментальних тварин. Субстанцію дилтіазему вводили внутрішньошлунково за допомогою силіконової трубки з оливою на кінці. Субстанцію вводили у вигляді розчину в 1 мл води. У конкретному випадку  $ED_{50}=LD_{50}$  склав 258 (210-320) мг/кг (50 мг/особина = 1мл 5% розчин. З урахуванням середньої ваги тварин). З цього розрахунку для подальших досліджень були виготовлені ректальні супозиторії із вмістом субтоксичної дози субстанції дилтіазему (1/2 від  $LD_{50}$ ), тобто 25 мг/особина в обсязі 0,5 мл (5%) основи та аналогічні за обсягом, але без субстанції (плацебо) [194].

Назальний гель з аналогічним вмістом субстанції в 0,5 мл (25 мг субстанції дилтіазему), що склало 5%. Результати вивчення гострої токсичності виготовлених м'яких лікарських форм з дилтіаземом представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Результати дослідження гострої токсичності м'яких аплікаційних лікарських форм з дилтіаземом**

Лікарська форма дилтіазему	Доза, 258 мг/кг	Кількість тварин			Летальність, %
		загальна	загинувших	виживших	
Гель назальний 5%	50 мг/особина	5	0	5	0
Супозиторії ректальні 0,1 г	50 мг/особина	5	0	5	0

Як впливає з наведених результатів одноразове трансмукозне (інтраназальне і ректальне) введення максимально допустимого обсягу 0,5 мл розігрітого супозиторію з дилтіаземом щурам масою  $200 \pm 10\%$  г в дозі 258 мг/кг не викликало загибелі в жодного з 5 тварин із групи протягом доби.

На підставі результатів дослідження встановлено, що одноразове інтраназальне введення максимально допустимого обсягу 0,5 мл 5% гелю дилтіазему щурам масою  $200,0 \pm 10\%$  г в дозі 258 мг/кг не викликає загибелі у тварин дослідної групи протягом доби.

При 2-х тижневій обсервації видимих патологічних змін зовнішнього вигляду та поведінки експериментальних тварин на 1, 7 та 14-ту добу після однократного ректального та інтраназального введення дилтіазему у вигляді супозиторіїв 0,1 г і 5% гелю не зареєстровано. Загибелі та розвитку життєвозагрозливих станів у лабораторних пацюків при одноразовій аплікації не відзначалося. Тварини залишалися охайними з блискучим вовняним покривом, активно підходили до корму та води. Поведінкової девіації в локомоторній активності не відзначалося.

Далі проводили вивчення впливу разового ректального введення супозиторіїв із дилтіаземом (25 мг/особина) і назальної аплікації 5% гелю (25 мг/особина) з дилтіаземом на масу тіла, ректальну температуру, ЕКГ, біохімічні маркери функцій печінки (АЛТ, тимолова проба, загальний білок, креатинін) і електролітний склад плазми крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ), на морфологічні показники периферичної крові (еритроцити, лейкоцити, ШОЕ). Виявлено, що після 2 тижнів після разового ректального введення супозиторіїв із дилтіаземом (25 мг/особина) і назальної аплікації 5% гелю (25 мг/особина) з дилтіаземом вищевказані параметри не мають статистичної відмінності від таких для контрольної групи.

Після забою (передозування ефіру) проводилося скринінгове патоморфологічне дослідження основних органів і систем. Відмінностей на макро- та мікроскопічному рівні не виявлено в порівнянні з контрольною групою, які отримували лікарські форми-плацебо.

У результаті проведених досліджень встановлено відсутності негативного впливу назального гелю 5% і ректальних супозиторіїв 0,1 г з дилтіаземом на досліджувані параметри гомеостазу тварин після разової аплікації при 2-х тижневому спостереженні.

5.1.2 Оцінка шкірно-подразнюючої дії аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему. Дослідження шкірно-подразнюючої дії аплікаційних м'яких лікарських засобів дилтіазему (ректальних супозиторіїв 0,1 г і назального гелю 5%) проводили згідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [127].

Досліди проведені на 12 білих нелінійних щурах обох статей вагою 150-170 г. Для вивчення можлива наявність шкірно-подразнюючої дії м'яких лікарських форм дилтіазему. Шерсть лабораторних тварин депілірованих на симетричних ділянках спини по обидві сторони від хребта, залишаючи шерстяний покрив між ними в 2 см. Правий бік тварини служив для аплікації досліджуваної речовини, лівий – для контролю (лікарська форма – плацебо) [195].

Доза для нашкірної аплікації становила – 25 мг/0,5 мл гелю й розігрітого супозиторію.

Результати досліджень шкірно-подразнюючої дії назального гелю з дилтіаземом 5% і супозиторіїв дилтіазему 0,1 г представлені в табл. 5.2.

*Таблиця 5.2*

**Результати вивчення шкірно-подразнюючої дії м'яких лікарських форм з дилтіаземом**

Найменування лікарської форми дилтіазему	Шкіра (1-14 дні), n=12		Поведінка (1-14 дні)
	почервоніння	пошкодження	
Гель назальний 5%	0	0	без відхилень
Супозиторії ректальні 0, 1 г	0	0	«те саме»

Вони вказують на відсутність шкірно-подразнюючої дії м'яких лікарських форм з дилтіаземом в досліджуваних дозуваннях.

Результати зміни маси тіла лабораторних тварин на протязі експерименту представлені в табл. 5.3

Таблиця 5.3

**Результати динаміки зміни маси тіла щурів після одноразового введення аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему**

Групи тварин	Початковий стан, г ( $M_{\pm m}$ )	7-а доба, г ( $M_{\pm m}$ )	14-а доба, г ( $M_{\pm m}$ )
Супозиторії ректальні 0,1 г	200,2 $\pm$ 3,7	206,6 $\pm$ 3,6	211,2 $\pm$ 3,47
Гель назальний з ділтіаземом 5%	209,7 $\pm$ 4,33	212,8 $\pm$ 3,21	211,0 $\pm$ 4,02

Із наведених результатів видно, що динаміка зміни маси тіла лабораторних тварин після одноразового введення аплікаційних лікарських форм дилтіазему знаходилася в межах фізіологічної норми.

5.1.3 Оцінка місцево-подразнюючої дії аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему. Вивчення місцево-подразнюючої дії аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему на слизову оболонку очей проводили згідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України [127] на 10 білих нелінійних щурах обох статей вагою 150-170 г.

На кон'юнктиву обох очей тварин дослідної групи дозатором наносили по 0,01 мл 5% назального гелю або розігрітого до рідкого стану ліпофільного супозиторію дилтіазему. Щурам контрольної групи в кон'юнктивальний мішок вводили дистильовану воду. Спостереження проводили протягом 3-х днів.

Оцінку реакції здійснювали за шкалою:

0 балів – немає змін слизової кон'юнктиви;

1 бал – легке почервоніння кон'юнктиви;

2 бали – почервоніння кон'юнктиви і набряк.

Результати досліджень представлені в табл. 5.4.

**Результати вивчення впливу аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему на слизову оболонку очей щурів**

Препарат	Шкіра (1/14 день)		Загальна поведінка (1-14 дні)
	почервоніння	пошкодження	
Гель назальний з дилтіаземом 5%	2/0	0	норма
Супозиторії ректальні 0,1 г	3/0	0	«»

Одержані результати показали, що однократна аплікація гелю дилтіазему 5% та розігрітих до 37°C супозиторіїв ушкоджуючої дії на кон'юнктиву очей тварин не надає. На кон'юнктиві та слизовій оболонці очної щілини відзначалися ознаки запалення (помірна кон'юнктивальна гіперемія) на 1 добу після інстиляцій розігрітих м'яких лікарських форм дилтіазему. Через 2 тижні після інстиляції гіперемії пошкодження та висипу не спостерігалось. Загальна поведінка дослідних тварин (рухливість, апетит, стан вовняного покриву) не відрізнялися від такого у інтактних щурів.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що гель дилтіазему 5% і супозиторії ректальні 0,1 г не володіють місцевоподразнювальною дією на кон'юнктиву очей білих щурів.

5.1.4 Дослідження гострої токсичності м'яких лікарських форм дилтіазему при курсовому введенні щурам з ренопаренхіматозною АГ. У зв'язку з передбачуваним курсовим трансмукозним аплікаційним застосуванням дилтіазему (назальний гель 5% і ректальні супозиторії 0,1 г) проведено вивчення підгострої токсичності у 20 нелінійних білих щурів (самок і самців порівну) при трансмукозному застосуванні в терапевтичній дозі рівною 1/20 від токсичної. Результати досліджень представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Результати життєздатості щурів при курсовому введенні супозиторіїв  
ректальних і назального гелю з дилтіаземом в терапевтичних дозах  
протягом 3-х тижнів**

Група тварин	Життє- здатність	Життє- здатність, %	Кількість дихальних актів за 3 хв	Кількість тварин з ускладненнями АГ, %
АГ (контроль)	5/4	75	362,8±17,2	20
АГ+гель назальний дилтіазему 5%	5/0	100	352,5±13,9	0
АГ+ректальні супозиторії дилтіазему	5/0	100	356,9±15,7	0

Таким чином, введення аплікаційних м'яких лікарських форм дилтіазему збільшує життєздатність на 25% і не викликає розвитку ускладнень у тварин дослідної групи по порівнянню з контролем, одержували плацебо.

## 5.2 Вивчення специфічної активності супозиторіїв ректальних і гелю назального з дилтіаземом

### 5.2.1 Результати вивчення антигіпертензивної активності м'яких лікарських форм дилтіазему у щурів з ренопаренхіматозною моделлю артеріальної гіпертензії.

Експерименти з дослідження специфічної активності виконувались на білих нелінійних щурах обох статей. Щури надійшли з розплідника «Алхазен» (Київ). Вік щурів 3,5 місяця, маса тварин 190-230 г.

Тривалість карантину (окліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної

тварини (поведінка і загальний стан), двічі на день тварин спостерігали в клітинах (захворюваність і смертність). Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи за допомогою методу рандомізації. Тварини, які не відповідають критеріям, були виключені з дослідження протягом карантину. Клітки з тваринами були поміщені в окремі кімнати. Світловий режим: 12:00 – світло, 12:00 – темрява. Температура повітря підтримувалася в межах 19-25 °С, відносна вологість – 50-70%. Температура і вологість повітря реєструвалися щодня. Був встановлений режим провітрювання, що забезпечує близько 15 об'ємів приміщення на год. Тварини містилися в клітках (400x320x160 мм) по 6 голів у кожній. Раціон харчування – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакета аналізу програм статистичної обробки результатів, версії Microsoft Office Excell 2003. Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення  $\pm$  стандартна похибка середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента і U- критерію Уїтні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Серед великої кількості експериментальних методів моделювання АГ у лабораторних тварин нами обрана ренопаренхіматозна модель відтворення гіпертензії, при моделюванні якої хімічно пошкоджується паренхіма нирок і динамічне підвищення АТ супроводжується формуванням стійких морфо-функціональних змін в органах-мішенях [194].

Моделювання експериментальної АГ здійснювалося на наступну добу після карантину шляхом одноразового введення 0,1 мл 4% параформальдегіду у верхній полюс обох нирок. Операція проводилася під легким ефірним наркозом. Обсяг уведеного розчину точно дозувався за допомогою шприца типу «Гамільтон» обсягом 100 мкл. Голку занурювали на

глибину 7-8 мм, вводячи її по нижньому краю реберної дуги, притримуючи рукою нирку з боку живота.

Лабораторних тварин розділили на 5 груп по 6 особин: інтактна; контрольна (щури з ренопаренхіматозною АГ, які одержували плацебо – основу м'яких лікарських форм без субстанції дилтіазему; тварини з АГ, які одержували назальний гель дилтіазему 5% у дозі 20 мг/кг маси тварини; тварини з АГ, які одержували супозиторії ректальні дилтіазему в дозі 20 мг/кг маси тварини; тварини з АГ, які одержували ентерально- референтний препарат (дилтіазем у таблетованій формі виробництва ПАТ «Лубнифарм», Україна) в еквімолярній дозі. Через 6 тижнів тварин виводили з експерименту методом декапітації під тіопенталовим наркозом для обчислення маси міокарда та серцевого індексу.

Лікарські форми дилтіазему вводили 1 раз на добу в дозі 258 мг/кг протягом 6 тижнів, починаючи з дня моделювання АГ. Таблетки вводили перорально у вигляді суспензії з твіном-80, супозиторії – ректально, а гель – інтраназально за допомогою піпетки-дозатора. АД вимірювали в початковому стані і щотижня. Після забою тварин обчислювали серцевий індекс який є найбільш об'єктивним показником розвитку гіпертрофії міокарда. Серцевий індекс – кількість (мг) маси серця на 1 грам маси тіла.

АД вимірювали методом реоплетизмографії дистального відділу фіксованого хвоста з проксимальним передавленням пневмоманжети, що з'єднана з пружинним стандартним манометром.

Результати досліджень представлені в табл. 5.6.

На першому етапі експерименту встановлено, що через 30 днів після моделювання АГ у контрольних тварин, що отримували основу м'яких лікарських форм без субстанції дилтіазему, підвищення АТ відзначалося у 100% тварин і становило  $168,6 \pm 8,1$  мм рт ст. ( $p < 0,05$  до вихідного рівня за критерієм U Вілксона). Вивчення динаміки приросту серцевого індексу показує, що у щурів при моделюванні ренопаренхіматозної АГ за допомогою хімічного пошкодження нирок шляхом введення одноразової 0,1 мл 4%



параформальдегіду через 6 тижнів розвивається гіпертрофія міокарду. Показник гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (процентне відношення маси серця до маси тіла тварини) в контрольній групі тварин найбільше збільшився у тварин з АГ, які отримували плацебо, найменше – у тварин, які отримували назально гель з дилтіаземом 5% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.6

**Превентивний вплив м'яких лікарських форм дилтіазему на масу тіла та серцевий індекс при експериментальній гіпертензії**

Група тварин по 6 в серії	Маса, початковий стан, г	Маса тіла, 6 тижнів, г	Маса серця, початковий стан, г	Маса серця, 6 тижнів, г	Серцевий індекс
Інтакт (плацебо)	181,1± 11,5	202,5± 11,1	0,685± 0,07	0,701± 0,03	0,0035± 0,002
АГ (контроль)	177,8± 14,2	194,5± 18,7	0,679± 0,05	0,915± 0,07**	0,0052± 0,001 <0,002 до інтакту
АГ+назальний гель дилтіазему	172,2± 13,1	189,5± 16,2	0,663± 0,06	0,767 ± 0,03*	0,0038± 0,004**
АГ+супозиторії ректальні дилтіазему	181,3± 13,9	192,4± 14,8	0,675± 0,04	0,802 ± 0,07*	0,0041± 0,002*
АГ+дилтіазем таблетки	182,5± 14,1	183,1± 17,0	0,692± 0,08	0,842 ± 0,05*	0,0045 ± 0,002

Примітка. \*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$

Таким чином, на підставі статистичного аналізу динаміки серцевого індексу у гіпертензивних тварин встановлено щоденне разове введення дилтіазему в м'яких лікарських формах уповільнило розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка до кінця 6-го тижня спостереження. Найбільш

виражений кардіопротективний ефект був відзначений при його призначенні у формі назального гелю 5%.

Динаміка приросту маси тіла достовірно не розрізнялася між групами. Показово превентивний вплив лікарських форм дилтіазему на розвиток гіпертрофії серця: максимальний превентивний ефект зафіксований при інтраназальному уведенні препарату. Мінімальну тенденцію надавала таблетована лікарська форма дилтіазему.

Результати зміни АТ після введення м'яких лікарських форм дилтіазему (супозиторіїв ректальних і гелю назального), а також референтного препарату (таблеток дилтіазему в аналогічній дозі) представлені в табл. 5.7

Вони показують, що найбільш ефективну антигіпертензивну дію дилтіазему демонструє інтраназальний гель. Під його впливом спостерігалось максимальне достовірне зниження АТ до 480 хв на 12,2%. Під впливом ректальних супозиторіїв АТ вірогідно знижувався максимально через 480 хв на 11,1%, таблеток – на 7,9%.

*Таблиця 5.7*

**Динаміка АТ під впливом разової аплікації м'яких лікарських форм дилтіазему на 6-му тижні експерименту**

Серії/час	Плацебо- основа	Таблетки	Супозиторії ректальні	Гель назальний
до введення	182,4±4,1	181,5±4,3	184,1±5,1	181,5±5,0
60 хв	184,8± 3,3	174,3±4,1*	173,1±2,7*	169,3±5,1*
240 хв	189,3±5,7	171,4±3,1*	168,9±4,5*	161,3±3,6*
480 хв	183±4,4	167,1±3,4*	163,7±3,3*	159,3±4,1*
24 год	182,5±3,5	177,7±3,3*	174,4±3,3*	170,2±4,7*

Примітка. \*  $p < 0,05$

Таким чином, аплікаційні лікарські форми дилтіазему – супозиторії ректальні 0,1 г на ліпофільній основі і назальний гель 5% на метилцелюлозній основі ефективно знижують АТ у щурів з ренопаренхіматозною АГ при разовому введенні й по ефективності перевершують таблетовану форму дилтіазему, при назальному введенні відзначається більш ефективна антигіпертензивна й кардіопротективна дія.

5.2.2 Ефективність м'яких лікарських форм дилтіазему при моделюванні токсичного набряку легенів у щурів з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією. Набряк легенів є небезпечним кардіальним ускладненням артеріальної гіпертензії. Проведено вивчення превентивного аплікаційного трансмукозного інтраназального й ректального введення розроблених інноваційних лікарських форм дилтіазему. З цією метою моделювали токсичний набряк легенів у тварин з ренопаренхіматозною АГ через 60 днів після введення парафармальдегіду в ниркову тканину у 10 білих щурів – самців вагою  $224,3 \pm 12,5$  г. Набряк викликали за допомогою внутрішньочеревного введення 6% розчину хлористого амонію з розрахунку 0,7 мл на 100 г ваги. 5 інтактних щурів після моделювання набряку через 3 год загинули. Експериментальних тварин з моделлю АГ розділили на 4 групи по 5 особин: контроль – тварини з модельованою АГ і набряком легень, які отримували за 3 год до моделювання набряку лікарські форми-плацебо (3 особини). 1-а дослідна – превентивно отримала інтраназально 0,5 мл назального гелю 5%, 2-а дослідна – отримала ректальні супозиторії з дилтіаземом у дозі 25 мг за 3 год до розвитку набряку, 3 дослідна – отримувала за 3 год до моделювання ентерально 25 мг водної суспензії таблеток дилтіазему в 0,5 мл.

У контрольній групі до 45 хв загинули всі тварин, у третій дослідній – 1 тварина з групи референтного дилтіазему із таблеток. Особин, що вижили на 60 хв, виводили з експерименту методом декапітації. Після розтину грудної клітини відпрепарували легені, на предметне скло, зважували на аптечних

вагах і обчислювали легеневий коефіцієнт: відношення ваги легенів до ваги тіла.

У результаті експерименту встановлено, що легеневий коефіцієнт у інтактних щурів без набряку легенів становив  $0,735 \pm 0,035$ ; у тварин з набряком легенів з плацебо –  $0,691 \pm 0,03$ ; у тварин, які отримували назальний гель дилтіазему за 1 год до набряку –  $0,42 \pm 0,022$  ( $p < 0,001$  по відношенню до плацебо); супозиторії –  $0,44 \pm 0,025$  ( $p < 0,001$ ); таблетки –  $0,57 \pm 0,038$  ( $p < 0,002$ ). Це свідчить про суттєве зменшення ознак набряку легенів під впливом всіх лікарських форм дилтіазему, але найбільш виражений захисний ефект по відношенню до розвитку набряку легенів, що є термінальним проявленням ускладненого кардіального кризу, виявлений у назального гелю і ректальних супозиторіїв з дилтіаземом.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчення гострої токсичності м'яких аплікаційних лікарських засобів дилтіазему показало, що ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5% з дилтіаземом при їх введенні в максимально допустимих обсягах лабораторним тваринам (білим щурам) відноситься до малотоксичних речовин.

2. Встановлено, що дилтіазем в м'яких лікарських формах (ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5%) для трансмукозного введення не мають шкірно-подразнюючої дії на неушкоджену шкіру щурів та місцево-подразнюючої дії на неушкоджену слизову оболонку ока щурів.

3. На ренопаренхіматозній моделі АГ і експериментальному токсичного набряку легенів у білих щурів виявлено, що аплікаційні м'які лікарські форми дилтіазему (ректальні супозиторії 0,1 г і назальний гель 5%) виявляють виражену антигіпертензивну, кардіопротективну та антиангінальну активність, що перевершує пероральні таблетки дилтіазему.

При цьому встановлено, що назальний гель з дилтіаземом 5% має найбільш виражену специфічну дію.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і технологію виготовлення м'яких фармакотерапевтичних засобів з дилтіаземом – супозиторіїв ректальних і назального гелю для терапії артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Розроблено науково обґрунтовані технологічні схеми виробництва аплікаційних препаратів дилтіазему і встановлені контрольні параметри технологічного процесу. Науково обґрунтована зручна технологія екстемпорального виробництва аплікаційних лікарських форм дилтіазему за умов аптек, яка запропонована у формі інформаційних листів Міністерства охорони здоров'я України з проблеми «Фармація».

2. Природа допоміжних речовин (основи та поверхнево-активних речовин) і концентрація ПАР має істотний вплив на інтенсивність вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв. Встановлено, що носій, який містить композицію заводської жирОВОї основи і 2% моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальні біофармацевтичні показники даної лікарської форми.

3. Науково обґрунтовано температурний режим виготовлення супозиторіїв з дилтіаземом, що забезпечує необхідну плинність супозиторної маси при рівномірному розподілі в ній діючих та допоміжних речовин. Виявлено, що за реологічними показниками розроблена ректальна лікарська форма дилтіазему відноситься до тиксотропних систем, що підтверджується відповідним показником «механічної стабільності» (1,1).

4. Встановлено, що розроблений назальний гель з дилтіаземом на основі метилцелюлозного гліцерогелю забезпечує оптимальне вивільнення діючої речовини. Структурно-механічні властивості гелю знаходяться в зоні реологічного оптимуму консистенції для гідрофільних мазей, характеризуються високою тиксотропністю («механічна стабільність» 1,4) і

гарною масткістю (значення коефіцієнтів динамічного плину композиції  $K_{d1} = 34,66\%$ ;  $K_{d2} = 69,98\%$ ). При цьому на підставі даних термогравіметричного аналізу доведена відсутність взаємодії між дилтіаземом і компонентами основи та їх стабільність за температур, прийнятих в технологічному процесі носіїв на основі метилцелюлози.

5. Виявлено, що назальна лікарська форма дилтіазему потребує введення до складу допоміжних речовин з антимікробною активністю для стабілізації процесу мікробної контамінації. Встановлено, що для мінімізації цього показника стандартизації гелю на гідрофільній основі у фармакопейних межах найбільш раціональним є використання полігексаметиленгуанідину фосфату або триклозану, або суміші ніпагін:ніпазол (8:2) у концентрації 0,15%. Введення консервантів до ректальних супозиторіїв дилтіазему на ліпофільній основі не потрібно.

6. Основні фізико-хімічні властивості і рівень мікробної контамінації м'яких лікарських форм з дилтіаземом не змінюються протягом 6 місяців зберігання (дослідження тривають) супозиторіїв ректальних в капсулах парафінованих у холодильнику (2-8°C) і 12 місяців зберігання назального гелю (дослідження тривають) за температури (8-15°C) у пакетах полімерних одноразових, закупорених термозварюванням.

7. Доклінічними дослідженнями розроблених аплікаційних м'яких лікарських засобів з дилтіаземом встановлена їх практична безпека, відсутність шкірно-подразнюючої та іритативної дії. На ренопаренхіматозній моделі артеріальної гіпертензії та експериментальному токсичному набряку легенів у лабораторних білих щурів підтверджена виражена антигіпертензивна, антиангінальна та кардіопротективна активність ректальних супозиторіїв і назального гелю з дилтіаземом і виявлено, що ефективність від терапії даними аплікаційними лікарськими формами доказово перевищує таку в порівнянні з пероральними таблетованими засобами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6. – С. 30-31.
2. Шаталова О. В. Фармакоэкономические аспекты применения бета-адреноблокаторов и антагонистов кальциевых каналов при фармакотерапии артериальной гипертензии : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / О. В. Шаталова. – Волгоград, 2004. – 24 с.
3. Лилеева Е. Г. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе / Е. Г. Лилеева, А. Л. Хохлов // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 46-50.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К. : Віпол, 2007. – 86 с.
5. Кириченко А. А. Антигипертензивная и антиангинальная эффективность дилтиазема / А. А. Кириченко, З. М. Танкиева // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 106-110.
6. Демешева И. В. Эффективность пролонгированного антагониста кальция, ингибитора 3-кетоацил-коэнзим-а-тиолазы и их комбинации у больных со стабильной стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипертензией : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология»; 14.00.05 «Внутренние болезни» / И. В. Демешева. – Томск, 2007. – 22 с.
7. Домницкая Т. М. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике (методические рекомендации) / Т. М. Домницкая, С. В. Батенкова, Н. Ф. Радова. – Медицинский центр управления делами президента РФ. – М., 2002. – 24 с.



8. Дядык А. И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Донецьк : Норд-Пресс, 2006. – 322 с.
9. Белолипецкий Н. А. Комплексное фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование новых препаратов амлодипина у здоровых добровольцев и больных артериальной гипертензией : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.06 «Кардиология» / Н. А. Белолипецкий. – М., 2009. – 22 с.
10. Выбор лекарственного препарата в кардиологии. На что должен ориентироваться практический врач? / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Н. А. Дмитриева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 4. – С. 77-82.
11. How urgent is it to decrease high blood pressure? / S. Ardigo, O. Rutschmann, B. Waeber, A. Pechère-Bertschi // Praxis (Bern 1994). – 2008. – Vol. 97, № 8. – P. 431-436.
12. Association of blood pressure and its evolving changes with the survival of patients with heart failure / H. Matsui, K. Ando, H. Kawarazaki [et al.] // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 561-568.
13. Blood pressure control in stroke patients: what should the consulting neurologist advice? / F. N. Masserly, D. N. Hanley, J. R. Gorelick [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59, № 1. – P. 23-25.
14. Бойцов С. А. Новые Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 346-355.
15. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии европейского общества гипертензии (ESH) и европейского общества кардиологов (ESC) / G. Mangia, G. De Backers, A. Dominiczak [et al.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 4. – С. 92-120.
16. Кобалава Ж. Д. Как улучшить прогноз больных артериальной гипертензией высокого риска: по итогам исследования VALUE? / Ж. Д.

Кобалава Ж. Д. // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 4. – С. 11-16.

17. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. – 5-е изд, доп. и перераб. – СПб. : Фолиант, 2002. – 415 с.

18. Галанова А. С. Патолофизиологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. С. Галанова, А. О. Осия, А. М. Шилов // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 20. – С. 34-38.

19. Косарев В. В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – Режим доступа до журн. :

<http://www.mif-ua.com/archive/article/18005>

20. Марцевич С. Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С. Ю. Марцевич // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 9-15.

21. David J. Calcium channel antagonists: Clinical uses –Past, present and future / J. David, A. Triggle // Biochemical Pharmacology. – 2007. – V. 30, Iss. 1. – P. 1-9.

22. Hart P. Calcium antagonists: Do they equally protect against kidney injury? / P. Hart, G. L. Bakris // Kidney International. – 2008. – № 73. – P. 795-796.

23. Brewster L. M. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients / L. M. Brewster, G. A. van Montfrans, J. Kleijnen // Ann. Intern. Med. – 2004. – № 141. – P. 614-27.

24. Calcium-Channel Blockers Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel / J. M. Siller-Matula, I. Lang, G. Christ [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 52 (19). – P. 1557-1563.

25. Кательницкая А. И. От коротко действующего нифедипина к амлодипину и фиксированным комбинациям. Проблема в свете современных

рекомендаций по лечению артериальной гипертензии / А. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 76-80.

26. Grossman E. Calcium antagonists. Progress in Cardiovascular / E. Grossman, F. H. Messerli // Diseases. – 2004. – Vol. 47, № 1. – P. 34-57.

27. Чазова И. Е. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2005. – Т. 7, № 1. – Режим доступа до журн. :

<http://www.consilium-medicum.com/article/10312>

28. Маколкин В. И. Антагонисты кальция – препараты выбора при лечении артериальной гипертензии / В. И. Маколкин // Внутренняя медицина. – 2007. – № 5 (5). – Режим доступа до журн. :

<http://www.mif-ua.com/archive/article/3041>

29. Чазова Е. И. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии / Е. И. Чазова, С. А. Бойцов, Д. В. Небиеридзе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 4. – С. 90-99.

30. Кукес В. Г. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов / В. Г. Кукес, В. П. Фисенко. – М. : Ремедиум, 2003. – 221 с.

31. Дрейд Д. Д. Блокаторы кальциевых каналов: общая характеристика и классификация / Д. Д. Дрейд // Новая аптека. – 2009. – № 9. – С. 55-57.

32. Кукес В. Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова, А. К. Стародубцев // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 11. – Режим доступа до журн. :

<http://www.consilium-medicum.com/article/13231>

33. Косарев В. В. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной гипертензии / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С. 652-657.

34. Doggrell S. A. Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? / S. A. Doggrell // *Expert Opin Pharmacother.* – 2005. – № 6 (5). – P. 831-834.

35. Nissen S. E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby // *JAMA.* – 2004. – № 292. – P. 2217-2226.

36. Остроумова О. Д. Амлодипин – эталонный антагонист кальция для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Д. Остроумова, О. В. Бондарец // *Справочник поликлинического врача.* – 2010. – № 5. – С. 14-17.

37. Calcium antagonists, diltiazem and nifedipine, protect broilers against low temperature-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling / Y. Yang, M. Gao, Y. Guo [et al.] // *Animal Science Journal.* – 2010. – V.81, Iss. 4. – P. 494-500.

38. Modi V. Formulation and evaluation of Diltiazem sustained release tablets / V. Modi, A. K. Seth // *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* – 2010. – V. 1, Iss. 3. – P. 1-10.

39. Johannesen L. Late sodium current block for drug-induced long QT syndrome: Results from a prospective clinical trial / L. Johannesen, J. Vicente, J. W. Mason [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* – 2015. – № 8. – P. 67-79.

40. The effects of diltiazem on the cardiac conduction / Oyama Y., Imai, Nakaya J. [et al.] // *Jap.Circ.J.* – 1978. – Vol. 42. – P. 1257-1264.

41. Effect of verapamil on normal sinoatrial node function and on sick sinus syndrome / Carrasco H. A., Fuenmayor A., Barborosa J. S. [et al.] // *Am. Heart J.* – 1978. – Vol. 96. – P. 760-771.

42. Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes: Experimental and

clinical studies / Kawai C., Konishi T., Matsuyama E., Okazaki H. // *Circulation*. – 1981. – Vol. 63. – P. 67.

43. Comparative clinical electrophysiologic effects of diltiazem, verapamil and nifedipine, a review / Mitchell L.B., Scyroeder J.S., Mason J.W. // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49. – P. 629-635.

44. Comparative hemodynamic dose-response effects of five slow calcium channelblocking agents in coronary artery disease / Siike B., Frais M. A., Midtbo K. A. [et al.] // *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. – 1987. – Vol. 42. – P. 381-387.

45. Millaed R.W. Changes in cardiac mechanics and coronary blood flow of regionally ischemic porcine myocardium induced by diltiazem / Millaed R.W. // *Chest*. – 1980. – Vol. 78. – P. 193-199.

46. Effects of diltiazem, a new antianginal drug, on myocardial blood flow following experimental coronary occlusion / Nakamura M., Koiwaya Y., Yamada A. [et al.] // *Ischemic myocardium and antianginal drugs*. – Raven Press, New York, 1979. – P. 129s-141s.

47. Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans / Bourassa M G., Cote P., Theroux P. [et al.] // *Chest*. – 1978. – Vol. 78. – P. 224-230.

48. Hypotensive effects of diltiazem tonormals and essential hypertensives / Aoki K., Sato K., Kondo S. [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 25. – P. 475-480.

49. Studies with isolated human coronary arteries / R. Ginsburg , M. R. Bristow, D. C. Harrison , E. B. Stinson // *Chest*. – 1980. – Vol.78. – P. 180-186.

50. Protective effects of diltiazem during myocardial ischemia in isolated cat hearts / Bush L. R., Li Y. P., Shiafer M. [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1981. – Vol. 218. – P. 653-661.

51. Effect of I diltiazem in patients with variant angina / Pepine C. J., Feldman R. L., Whittle J. [et al.] // *Am.Heart J.* – 1981. – Vol. 101. – P. 719-725.

52. Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivate / CRD-401 / Sato M., Nagao T., Yamaguchi L. [et al.] // *Arzneim. – Forsch. – 1971. – Vol. 21. – P. 1338-1343.*

53. In vitro effect on the coronary vasodilatator diltiazem on human and rabbit platelets / Shinjo A., Sasaki Y., Inamasu M., Morita T. // *Thromb. R. – 1978. – Vol. 13. – P. 941-955.*

54. Calcium entry blocking drugs: mechanisms of action, experimental studies and clinical use / Mc Calld. A. , Walsh R. A., Frohlich E. D., O'rourke R. A. // *Current problems in cardiology. – Chicago. – Vol.10. – № 8. – 81 p.*

55. Calcium antagonists / Conti C. R., Pepene C. J., Feldman R. L., Hill J. A. // *Cardiology. – 1985. – Vol. 72. – P. 297-321.*

56. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration / Hermann P. H., Rodger S. D., Remones G. [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1983. – Vol. 24. – P. 349-352.*

57. McAllister R. G. Pharmacokinetics of calcium-entry blockers / McAllister R. G., Hamann S. R., Blouin R. A. // *Am. J. Cardiol. – 1985. – Vol. 55. – P. 137-141.*

58. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem / Smith M. S., Verghese C. P., Shand D. G., Pritchett E. L. C. // *Am. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51. – P. 1369-1374.*

59. Serum blinding of diltiazem in humans / Bloedow D. C., Piepho R. W., Nies A. S., Gal J. // *J. Clin. Pharmacol. – 1982. – Vol. 22. – P. 201-205.*

60. Calcium antagonists / Conti C. R., Pepine C. J., Feldman R. L., Hill J. A. // *Cardiology. – 1985. – Vol. 72. – P. 297-321.*

70. Hemodynamic effects of Diltiazem in hypertension / Safar M. E., Simon A. C., Levenson J. A. [et al.] // *Circ. Res. – 1983. – Vol. 52. – P. 169-173.*

71. Rozanski J. J. Electrophysio-logic effects of diltiazem on supraventricular tachycardias / Rozanski J. J., Zaman L., Castellanos A. // *Am. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 49. – P. 621-628.*

72. Poulain D. Long-term safety and efficacy of Diltiazem-Acta Therapeutica / Poulain D., Florent F., Coquelin J. P. // 1985. – Vol. 11. – P. 233-248.

73. Klinisch-experimentelle untersuchungen uber die blutdrucksenkende wirkung von verapamil / Brittinger W. D., Schwarzbeck A., Wittenmeier K. W. [et al.] / Dtsch. Med. Wochenschr. – 1970. – Vol. 95. – P. 1871-1877.

74. Studies on a new 1,5-benzothiazepink derivative / CDR-401/VI.Effects on renal function / Yamaguchi J., Kezawa K., Takoda T., Kiyomoto A. // Jap. J. Pharmacol. – 1974. – Vol. 24. – P. 511-522.

75. Treatment of silent ischemia in unstable angina: a randomized comparison of sustained-release verapamil versus metoprolol / Singh N., Mironov D., Coodman S. [et al.] // Clin Cardiol. – 1985. – P. 653-658.

76. Antihypertensive vasodilating and sodium diuretic actions of D-cis-isomer of benzothiazepine derivative/CDR-401 // Sakurai T., Kurita T., Nagano S., Sonoda T. // Acta. Urol. Jpn. – 1972. – Vol. 18. – P. 695-707.

77. Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent / Olivari M., Bartorelli C., Polese A. [et al.] // Circulation. – 1979. – Vol. 59. – P. 1056-1062.

78. Henry P. D. Comparative pharmacology of calcium antagonists; nifedipine, verapamil and diltiazem / P. D. Henry // Am. J. Cardiol. – 1980. – Vol. 46. – P. 1047-1058.

79. Долженко М. Н. Дилтиазем: эпоха ренессанса или новый взгляд на известный опыт / М. Н. Долженко // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 10. – С. 30-33.

80. Кучеренко О. Д. Клініко-біохімічні аспекти діагностики та лікування ішемічної хвороби серця при ендокринних захворюваннях : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед.наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О. Д. Кучеренко. – Х., 2002. – 33 с.

81. Эффективность и переносимость пролонгированной формы дилтиазема при стабильной стенокардии / Н. А. Позднякова, Е. В. Кокурина,

Е. В. Бочкарева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 31-36.

82. Светый Л. И. Применение ретардной формой дилтиазема при лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией в амбулаторных условиях / Л. И. Светый, В. Г. Кукес // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2006. – № 4. – С. 63-69.

83. Гилман А. Г. Клиническая фармакология / А. Г. Гилман. – М. : Практика, 2006. – 434 с.

84. Гуревич К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К. Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 23-28.

85. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы / Л. В. Львова // Провизор. – 2004. – № 17. – С. 26-29.

86. Collado F. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic no cancer pain / F. Collado, L. M. Torres // J. Opioid. Manag. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 111-115.

87. Pluta J. Insulin availability from mucoadhesive tablets / J. Pluta, D. Haznar, A. Suszka-Switek, F. Ryszka // Pharmazie. – 2008. – Vol. 63, № 9. – P. 650-653.

88. Insulin availability from mucoadhesive tablets / J. Pluta, D. Haznar, A. Suszka-Switek, F. Ryszka // Pharmazie. – 2008. – Vol. 63, № 9. – P. 650-653.

89. Carbamazepine transbuccal delivery: the hysto-morphological features of reconstituted human oral epithelium and buccal porcine mucosae in the transmucosal permeation / G. Campisi, C. Paderni, R. Saccone [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 903-910.

90. Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs / L. A. Abbo, J. C. Ko, L. K. Maxwell [et al.] // Vet. Ther. – 2008. – Vo1. 9, № 2. – P. 83-93.



91. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology / Katzung B. – N. Y. : McGraw-Hill, 2007. – 356 p.

92. Buccoadhesive drug delivery systems-extensive review on recent patents / S. A. Pathan, Z. Iqbal, J. K. Sahani [et al.] // J. Recent Pat. Drug. Deliv. Formul. – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 177-188.

93. Transanal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitor prevents colonic fibrosis in a mouse colitis model: development of a unique mode of treatment / H. Koga, H. Yang, J. Adler [et al.] // Surgery. – 2008. – Vol. 144, № 2. – P. 259-268.

94. Основы фармацевтической биотехнологии / [Т. П. Прищеп, В. С. Чучалин, К. Л. Зайков и др.]. – М. : Феникс, 2006. – 256 с.

95. Intranasal administration of mouse [D-Leu-4]OB3, a synthetic peptide amide with leptin-like activity, enhances total uptake and bioavailability in Swiss Webster mice when compared to intraperitoneal, subcutaneous, and intramuscular delivery systems / Z. M. Novakovic, M. C. Leinung, D. W. Lee, P. Grasso // Regul Pept. – 2009. – Vol. 10, № 154 (1-3). – P. 107-111.

96. Preparation and drug release behaviors of nimodipine-loaded poly-(caprolactone)-poly (ethylene oxide)-polylactide amphiphilic copolymer nanoparticles / Y. He, X. Jiang, Y. Ding [et al.] // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24, № 13. – P. 2395-2404.

97. Pretorius E. Permeation of four oral drugs through human intestinal mucosa // Pretorius E., Bouic P. J. – AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 270-275.

98. Wells S. M. Pharmacokinetics of butorphanol in cats after intramuscular and buccal transmucosal administration / S. M. Wells, L. E. Glerum, M. G. Papich // Am. J. Vet. Res. – 2008. – Vol. 69, № 12. – P. 1548-1554.

99. Shelley K. The clinical applications of intranasal opioids / K. Shelley, M. J. Paech // Curr. Drug. Deliv. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 55-58.

100. Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors / D. R. Marks, K. Tucker, M. A. Cavallin [et al.] // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, № 20. – P. 6734-6751.

101. Brain targeting studies on buspirone hydrochloride after intranasal administration of mucoadhesive formulation in rats / S. Khan, K. Patil, P. Yeole, R. Gaikwad // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 669-675.

102. Hanson L. R. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease / L. R. Hanson, W. H. Frey // *B. M. C. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9, № 3. – S. 5-11.

103. J. Stevens. A New Minimal-Stress Freely-Moving Rat Model for Preclinical Studies on Intranasal Administration of CNS Drugs / J. Stevens, E. Suidgeest, P. H. van der Graaf // *Pharm. Res.* – 2009. – May 19. [Epub ahead of print].

104. Цагареишвили Г. В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Цагареишвили Г. В., Головкин В. А., Грошовый Т. А. – Тбилиси : Мецниереба, 1987. – 263 с.

105. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology / Katzung B. – N. Y.: Mc Graw-Hill, 2007. – 356 p.

106. Головкин В. А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В. А. Головкин, В. В. Головкин, Ю. П. Ткаченко. – Запорожье : «Просвіта», 2006. – 140 с.

107. Гладышев В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: автореф. дисс. ... докт. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В. В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.

108. Чайка Л. А. Лекарственная форма: Биофармацевтические аспекты влияния на биодоступность и фармакодинамику лекарств / Л. А. Чайка // *Фармаком.* – 1994. – № 10/11. – С. 2-7.

109. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии парафармацевтических систем / В. В. Гладышев, В. В. Нагорный, А. А. Бражко [и др.] // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – № 1. – С. 158-161.

110. Біофармацевтичне і фізико-хімічне дослідження назальних гелів на основі рослинних настоянок і ефірних олій / О. І. Павх, С. Р. Підручна, Л. В. Соколова [та ін.] // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 5-10.

111. Гриценко В. І. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом: дис. канд. фарм. наук: 15.00.01 / В. І. Гриценко. – Х., 2005. – 129 с.

112. Бурлака Б. С. Дослідження впливу змінних факторів на фармацевтичну доступність комбінованого гелю на основі бішофіту для догляду за волоссям / Б. С. Бурлака, В. В. Гладышев // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 161-164.

113. Головкін В. О. Біофармацевтичні дослідження нового вітчизняного антисептика. Повідомлення II. Вивчення кінетики полігексаметиленгуанідину фосфату для супозиторіїв / В. О. Головкін, М. М. Малецький, І. О. Пухальська, Л. В. Гусакова // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 106-108.

114. Бурлака Б. С. Фармакотехнологічні дослідження композиційних м'яких лікарських засобів з бішофітом / Б. С. Бурлака // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 151-154.

115. Малецький М. М. Особливості добору допоміжних речовин при розробці гелю антимікробної дії / М. М. Малецький, О. Р. Найдук // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, Т. 2. – С. 137-141.

116. Иванов Л. В. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов / Л. В. Иванов, И. Н. Орлова // Технология и стандартизация лекарств. – Х. : ИТ «Рірег», 2003. – Т. 2. – С. 558-613.

117. Павх О. І. Розробка складу і технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О. І. Павх. – К., 2010. – 23 с.

118. Intranasal delivery / P. Daniel, J. Wermeling, A. Miller [et al.] // Drug Delivery technology. – 2002. – V. 2, № 1. – P. 13-21.

119. Павх А. И. Биофармацевтические исследования назальных гелей / А. И. Павх, Л. В. Соколова // Материалы VIII международного медицинского конгресса студентов и молодых ученых, 10-12 мая 2004 г. — К. : Укрмедкнига, 2004. – С. 193.

120. Гладышева С. А. Определение стабильности геля для наружного применения с экстрактом перца стручкового / С. А. Гладышева, Л. В. Гусакова // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI, Т. 2. – С. 49-54

121. Бурлака Б. С. Деякі аспекти стабільності та фармакологічної безпечності композиційних м'яких форм з бішофітом / Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев, В. В. Гладишев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2008. – Т. 2. – С. 17-21.

122. Оптимизация методологии процесса создания парафармацевтических систем при помощи математического планирования эксперимента / В. В. Гладышев, В. В. Нагорный, А. А. Бражко [и др.] // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – № 2. – С. 122-124.

123. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Т. : ТДМУ, 2008. – 368 с.

124. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2013. – 2385 с.

125. Кучина Л. К. Исследование растворимости дилтиазема в некоторых вспомогательных веществах для мягких лекарственных форм /

Л. К. Кучина, С. А. Гладишева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013 (12), додаток. – С. 211.

126. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, № 3. – S. 284-293.

127. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна. 2002. – 586 с.

128. Шляхов Э. Н. Практическая эпидемиология / Шляхов Э. Н. – Кишинев : Штиинца. – 1991. – 567 с.

129. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Т. А. Грошовый, Е. В. Маркова, В. А. Головкин. – К. : Вища школа, 1992. – 186 с.

130. Кучина Л. К. Исследование растворимости дилтиазема в некоторых вспомогательных веществах для мягких лекарственных форм / Л. К. Кучина, С. А. Гладишева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013 (12), додаток. – С. 211.

131. Соколова Л. В. Розробка складу та технології інтраназальних крапель з фенольним гідрофільним препаратом прополісу : дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Людмила Володимирівна Соколова. – Х., 1998. – 115 с.

132. Кечин І. Л. Вплив гель-німодипіну на порушення енергетичного метаболізму та оксидативного стресу при неускладнених гіпертензивних кризах / І. Л. Кечин, І. О. Рогачов // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 1. – С. 22-26.

133. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension/ S. Weinstein, P. Qaqudah, G. Georges, A. Nayak // Ann Allergy Asthma Immunol.– 2009. – Vol. 102, № 4. – P. 339-347.

134. Intranasal administration of IGF-1 attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / S. Lin, L. W. Fan, P. G. Rhodes, Z. Cai // *Exp Neurol.* – 2009. – Vol. 217, № 2. – P. 361-370.

135. Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy / G. J. Francis, J. A. Martinez, W. Q. Liu [et al.] // *Brain.* – 2008. – Vol. 131 (Pt 12). – P. 3311-3334.

136. Павх О. І. Маркетингові дослідження українського ринку назальних зсобів / О. І. Павх, Л. В. Соколова // *Фармацевтичний часопис.* – 2007. – № 2. – С. 46-52.

137. Зупанець І. А. Фармацевтична опіка хворих з простудними захворюваннями: симптоматичне лікування риніту / І. А. Зупанець, Н. В. Бездетко // *Провізор.* – 2002. – № 9. – С. 14-18.

138. Толочко В. М. Дослідження ринку інтраназальних препаратів в Україні / В. М. Толочко, О. В. Ахмад, М. Л. Сятиня // *Вісник фармації.* – 1999. – № 2. – С. 117-120.

139. Біофармацевтичне обґрунтування складу інтраназальної м'якої лікарської форми німодипіну / І. О. Рогачов, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // *Медична хімія.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 95-99.

140. Изучение интенсивности высвобождения амлодипина из различных основ-носителей назальных мазей / Ал Зедан Фади, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2012. – № 1 (8). – С. 82-85.

141. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. Посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред.. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010 – 600 с.

142. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И. М., Котенко А. М., Чуешов О. В., Халеева Е. Л.]. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 288 с.

143. Пискунов Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – М. : Миклош. – 400 с.
144. Захаревич О. А. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств / О. А. Захаревич, М. В. Леонова // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 1. – Режим доступа до журн. :  
<http://medi.ru/DOC/991016.htm>
145. Кулес В. Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В. Г. Кулес, О. Д. Остроумова, А. К. Стародубцев // Consilium Medicum. – 2006. – № 11, Т. 8. – С. 113-117.
146. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин, С. М. Махамов. – Ташкент : НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
147. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю. В. Монайкіна, О. О. Тарханова, С. О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 56-58.
148. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Першин Г. Н. – М. : Медицина, 1971. – 413 с.
149. Беликов О. Е. Консерванты в косметике и средствах гигиены / О. Е. Беликов, Е. В. Пучкова. – М. : Школа косметических химиков. – 2003. – 250 с.
150. Тліг Мабрук. Вплив виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориту для зовнішнього застосування / Мабрук Тліг, В. В. Гладышев // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 32-34.
151. Гладышев В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... доктора фармацевт. наук : 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1997. – 363 с.

152. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А. А. Аркуша. – Х., 1982. – 23 с.

153. Трунова Т. В. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом маленової кислоти (дибамком) / Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 35-38.

154. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією / О. П. Стрілець // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 29-31.

155. ГНД 09-001-98. Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламент виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження. – На заміну ОТ 42У-9-92, Введ. 27.05.98. – К. : Держкоммедбіопром, 1998. – 75 с.

156. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В. В. Гладышев, Л. К. Кучина, Б. С. Бурлака, И. А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 69-72.

157. Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В. В. Гладышев, Л. К. Кучина, Бурлака Б. С. [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 87-90.

158. Кучина Л. К. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 30-33.

159. Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В. В. Гладышев, І. Л. Кечин, О. П.



Федорова, Л. К. Кучина // Информ. лист МОЗ України. – 2014. – Вип. 24 з пробл. «Фармація». – № 219-2014. – 4 с.

160. Кучина Л. К. О влиянии основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : мат. III наук.-практ. конф. з міжн. участ. – Х., 2012. – С. 93-94.

161. Кучина Л. К. Вивчення мікробіологічної чистоти назального гелю з ділтіаземом / Л. К. Кучина, Н. Л. Количева, С. А. Гладишева // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : мат. 5-ї наук.-практ. конф. з міжн. участ. – Т., 2013. – С. 373-373.

162. Кучина Л. Вивчення реологічних характеристик назального гелю з ділтіаземом / Л. Кучина, С. Гладишева // Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Т., 2015. – С. 355.

163. Черняєв С. В. Біофармацевтичні дослідження при створенні нового комбінованого препарату у формі супозиторіїв / С. В. Черняєв, Є. В. Гладух // Зб. наук. ст. НМАПО. – 2007. – Вип. 16, кн. 1. – С. 673-678.

164. Мерзлікін Д. С. Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на кінетику вивільнення сукцифенату із супозиторних основ / Д. С. Мерзлікін, М. О. Казарінов // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 65-67.

165. Саградян Г. В. Влияние вспомогательных веществ на технологические и биофармацевтические характеристики суппозиторий с аминалоном / Г. В. Саградян // «Аптека-2007» : материалы медико-фармацевтического конгресса, 23-26 октября 2007 г. – М., 2007. – С. 145-146.

166. Комилов Х. М. Получение гидрофобных основ из различных жиров и масел для мягких лекарственных форм / Х. М. Комилов, Я. К. Назирова, К. С. Махмуджанова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43., № 10. – С. 50-51.

167. Марченко Л. Г. Технология получения суппозиторий / Л. Г. Марченко, А. В. Русак, М. Е. Смехова // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2008. – № 2. – С. 49-60.

168. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. ХХІУ, № 3. – С. 74-77.

169. Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 72-75.

170. Мерзлікін Д. С. Експериментальне обґрунтування вибору основної вагінальних супозиторіїв гемостатичної дії / Д. С. Мерзлікін // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 1. – С. 61-62.

171. Степанова Э. Ф. Разработка составов и технологии суппозиторий с аминалоном / Э. Ф. Степанова, Г. В. Саградян // Изв. вузов. Сев.-кавказ. регион. естеств. науки. спецвыпуск. фармакология. – 2006. – С. 61-63

172. Левачкова Ю. В. Биофармацевтические аспекты создания вагинальных лекарственных форм / Ю. В. Левачкова // Pharmaceutical review. – 2009. – № 3. – С. 49-52.

173. Головкин В. А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В. А. Головкин, В. В. Головкин, А. В. Головкин. – Запорожье : РИП «Видавецъ», 2000. – 271 с.

174. Малецький М. М. Обґрунтування складу, технології та дослідження вагінальних лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом: дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Малецький Микола Миколайович. – Запоріжжя, 2010. – 135 с.

175. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий для профилактики и лечения вагинального дисбиоза. / А. С. Калюжная, Л. С. Стрельников, А. П. Стрелец, Г. И. Кабачный // Фармаком. – 2009. – № 3. – С. 24-27.

176. Лисянская А. П. Изучение структурно-механических характеристик суппозиторных масс с эналаприла малеатом / Лисянская А. П., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. / Сучасні досягнення фармацевтичної технології : мат. II наук.-практ. конф. з міжн. участ. – Х., 2011. – С. 112-113.

177. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с амлодипином / Ал Зедан Фади, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Нагорный В. В. // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 1 (76). – С. 63-66.

178. Тихонов О. І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового / О. І. Тихонов, О. В. Кривов'яз, Т. М. Зубченко. – Вісник фармації. – 2010. – № 4 (64). – С. 3-6.

179. Тенцова А. И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А. И. Тенцова, В. М. Грецкий. – М. : Медицина, 1980. – 191 с.

180. Трунова Т. В. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом маленової кислоти (дибамком) / Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 35-38.

181. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією / О. П. Стрілець // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 29-31.

182. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

183. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. – Методичні рекомендації / за ред. Проф. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 98 с.

184. Методические указания по микробиологическому контролю в аптеках / Под ред. Т. М.Федорова, И. А. Кашинцева: гл. сан.-эпид. упр. МЗ СССР. – М. : 1985. – 15 с.

185. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий / Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И.

Л. Кечин, И. А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27, № 18 (189). – С. 234-237.

186. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв / Л. К. Кучина, В. В. Гладишев, І. Л. Кечин, І. А. Бірюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 15-19.

187. Кучина Л. К. Изучение структурно-механических свойств суппозиторийев с дилтиаземом / Л. К. Кучина, С. А. Гладышева, И. А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 41-44.

188. Кучина Л. К. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з ділтіаземом / Л. К. Кучина, В. В. Гладишев, І. А. Бірюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 34-38.

189. Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною ділтіазем в умовах аптеки / В. В. Гладишев, Л. К. Кучина, І. Л. Кечин, О. П. Федорова // Інформ. лист МОЗ України. – 2015. – Вип. 18 з пробл. «Фармація». – № 224-2015. – 4 с.

190. Кучина Л. К. Биофармацевтические исследования мягкой ректальной лекарственной формы дилтиазема / Л. К. Кучина, С. А. Гладышева // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : мат. ІУ міжнарод. наук.-практ. конф. – Х., 2014. – С. 184.

191. Кучина Л. К. Изучение микробиологической чистоты ректальных суппозиторийев с дилтиаземом / Л. К. Кучина, Н. Л. Колычева // Сучасні аспекти медицини і фармації-2015 : тез. доп. всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студентів з міжнарод. участ. – Запоріжжя, 2015. – С. 155.

192. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502.

193. Наказ МОЗ України № 944 від. 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів». Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 р. за № 53/17348. – Режим доступу до докум. :

<http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>

194. Курляндский Б. А. Общая токсикология / Б. А. Курляндский, В. А. Филон В. А. – М. : Медицина, 2002. – 608с.

195. Гуськова Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований / Т. А. Гуськова // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5. – С. 2-6.

## Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№224-2015

Випуск 18 з проблеми  
«Фармація»  
Підстава: рішення ПК  
«Фармація»  
Протокол № 91 від 17.06.2015 р.

НАЧАЛЬНИКАМ ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКЦІЙ  
З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ, ГОЛОВНИМ ДЕРЖАВНИМ  
ІНСПЕКТОРАМ З КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ В ОБЛАСТЯХ  
ТА М. КИЄВІ

ЗАВДУВАЧАМ НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
ЛАБОРАТОРІЙ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ  
(ФАРМАЦЕВТИЧНОГО) НАВЧАЛЬНИХ  
ЗАКЛАДІВ, НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
УСТАНОВ

**ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІВ З ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ  
ДИЛТІАЗЕМ В УМОВАХ АПТЕКИ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.фарм.н., проф. ГЛАДИШЕВ В.В.,  
КУЧИНА Л.К.,  
КЕЧИН І.І.,  
ФЕДОРОВА О.П

Заступник секретаря Запорізького  
медичного університету

200 р. Підпис

м. Київ

## Додаток Б.1

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор Дніпропетровського  
 ОКП «Фармація»  
 С.Г. Гармата  
 2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною ділтіазем в умовах аптеки

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.В. Гладішев, Л.К. Кучина, І.Л. Кечин, О.П. Федорова

**3. Джерело інформації:** виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною ділтіазем в умовах аптеки / В.В. Гладішев, Л.К. Кучина, І.Л. Кечин, О.П. Федорова // Інформ.лист МОЗ України.-2015.- вип. 18 з пробл. „Фармація”.-№224-2015.-4 с.

**4.Впроваджено:** В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Дніпропетровського обласного комунального підприємства «Фармація».

**5.Термін впровадження:** 14 промісяці 2015 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Додаток Б.2

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор Миколаївського ПКВО  
 «Фармація» Редькіна  
 \_\_\_\_\_ 201\_\_ р.


**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною ділтіазем в умовах аптеки

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.В. Гладішев, Л.К. Кучина, І.Л. Кечин, О.П. Федорова

**3. Джерело інформації:** Виготовлення супозиторіїв з діючою речовиною ділтіазем в умовах аптеки / В.В. Гладішев, Л.К. Кучина, І.Л. Кечин, О.П. Федорова // Інформ.лист МОЗ України.-2015.- вип. 18 з пробл. „Фармація”.- №224-2015.-4 с.

**4.Впроваджено:** В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Миколаївського ПКВО «Фармація».

**5. Термін впровадження:** на прохання 2015 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи , що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

Зав. ЛАНА ЛІК. ФІЛІА ПКВО «ФАРМАЦІЯ»  
Людмила Т.М.



## Додаток В

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№219-2014

Випуск 24 з проблеми  
«Фармація»  
Підстава: рішення ПК  
«Фармація»  
Протокол № 86 від 18.06.2014 р.

НАЧАЛЬНИКАМ ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКЦІЙ  
З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ, ГОЛОВНИМ ДЕРЖАВНИМ  
ІНСПЕКТОРАМ З КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ В АР КРИМ, ОБЛАСТЯХ,  
ММ. КИЄВІ ТА СЕВАСТОПОЛІ

ЗАВДУВАЧАМ НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
ЛАБОРАТОРІЙ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ  
(ФАРМАЦЕВТИЧНОГО) НАВЧАЛЬНИХ  
ЗАКЛАДІВ, НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ  
УСТАНОВ

**ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕЛЮ НАЗАЛЬНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ  
ТА АНТИАНГІНАЛЬНОЇ ДІЇ В УМОВАХ АПТЕКИ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.фарм.н., проф. ГЛАДИШЕВ В.В.,  
д.м.н., доц. КЕЧИН І.Л.,  
к.м.н., доц. ФЕДОРОВА О.Л.,  
КУЧИНА Л.К.

Засвідчую вірність копії з оригіналом  
Вчений секретар Запорізького  
державного медичного університету

"Київ" \_\_\_\_\_ 200\_\_ р. Підпис

## Додаток Д.1

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор обласного комунального підприємства "Ліки Херсонщини"  
 \_\_\_\_\_ Коваленко  
 "\_\_\_\_\_ 2011 р.


**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження** Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина

**3. Джерело інформації:** Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина // Інформ.лист МОЗ України.-2014.- вип. 24 з пробл. „Фармація”.-№219-2014.-4 с.

**4.Впроваджено:** В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ОКП "Ліки Херсонщини".

**5. Термін впровадження:** на пробах 2011 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Додаток Д.2

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Миколаївського ПКВО  
 «Фармація»  
*С.А.Редькіна*  
 „ 11 ” 201 3 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження** Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина

**3. Джерело інформації:** Виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина // Інформ.лист МОЗ України.-2014.- вип. 24 з пробл. „Фармація”.-№219-2014.-4 с.

**4.Впроваджено:** В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів Миколаївського ПКВО «Фармація».

**5.Термін впровадження:** *на прогнз* 2015 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи , що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Додаток Д.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор  
 КП «Трифула» м. Запоріжжя  
 Красовська  
 20/10 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, проспект Маяковського 26; В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина

**3. Джерело інформації:** виготовлення гелю назального антигіпертензивної та антиангінальної дії в умовах аптеки / В.В. Гладишев, І.Л. Кечин, О.П. Федорова, Л.К. Кучина // Інформ.лист МОЗ України.-2014.- вип. 24 з пробл. „Фармація”.-№219-2014.-4 с.

**4.Впроваджено:** В виробничий процес аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів ПрАТ «Аптеки Запоріжжя».

**5. Термін впровадження:** ю процесу 20/10 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи , що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських засобів		

Відповідальний за впровадження:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Додаток Е.1

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу й технології м'яких лікарських засобів антигіпертензивної й антиангінальної дії з дилтіаземом

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, здобувач Кучина Л.К.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Б.С. Бурлака [и др.] // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - № 2 (77). - С. 87- 90.

3.2. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториев / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. - 2014. - № 18 (189), Вып. 27. - С. 234-237.

3.3. Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. - № 2 (18). - С. 41- 44.

**4. Впроваджено:** В навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

**5. Термін впровадження:** \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджус
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі промислової фармації		

Відповідальний за впровадження:

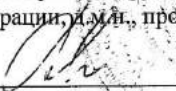
Завідувач кафедри промислової фармації НФУ,  
доктор фармацевтичних наук, професор

С.В. Гладух

## Додаток Е.2

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по учебной и воспитательной работе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

  
Т.В. Гайворонская

« 04 » 04 октября 2015 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**1. Наименование предложения для внедрения:** Разработка состава и технологии мягких лекарственных средств антигипертензивного и антиангинального действия с дилтиаземом

**2. Учреждение, его адрес, исполнители:** Запорожский государственный медицинский университет, кафедра технологии лекарств. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, соискатель Кучина Л.К.

**3. Источники информации:**

3.1 Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Бурлака Б.С. [и др.] // Запорожский медицинский журнал.-2013.-№2 (77).- С. 87- 90.

3.2. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториях / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.-2014.-№18 (189), Вып. 27.-С. 234-237.

3.3. Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиториях с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2015.- №2(18).- С. 41- 44.

**4. Внедрено:** В учебный процесс кафедры фармации ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, в лекционный курс при изучении темы «Мягкие лекарственные формы».

**5. Срок внедрения:** 01 октября 2015 г.

**6. Эффективность внедрения:**

Показатели	По данным	
	Разработчиков	Учреждения, которое внедряет
Использование разработки показало, что эффективность внедрения соответствует критериям, приведенным в источниках информации		
Результаты научных исследований используются студентами на кафедре фармации		

**Ответственный за внедрение:**

Заведующий кафедрой фармации Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фарм. наук, профессор



А.М. Сампиев

## Додаток Е.3

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор  
ДВНЗ «Івано-Франківський  
Національний медичний  
університет»,  
професор



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу й технології м'яких лікарських засобів антигіпертензивної й антиангінальної дії з ділтіаземом

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач Кучина Л.К.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Бурлака Б.С. [и др.] // Запорозжский медицинский журнал.-2013.-№2 (77).- С. 87- 90.

3.2. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.-2014.-№18 (189), Вып. 27.-С. 234-237.

3.3. Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2015.- №2(18).- С. 41- 44.

**4. Впроваджено:** В навчальний процес кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського Національного медичного університету, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

**5. Термін впровадження:** \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет», доктор фармацевтичних наук, професор

Д.В. Семенів

## Додаток Е.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

перший проректор

НМАПО імені П. Л. Шупика

Черкаський державний медичний університет

професор Ю. І. Вдовиченко

20 15 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу й технології м'яких лікарських засобів антигіпертензивної й антиангінальної дії з дилтіаземом

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м.Запоріжжя, пр.Маяковського 26, здобувач Кучина Л.К.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Бурлака Б.С. [и др.] // Запорожский медицинский журнал.-2013.-№2 (77).- С. 87- 90.

3.2. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториях / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.-2014.-№18 (189), Вып. 27.-С. 234-237.

3.3. Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиториях с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2015.- №2(18).- С. 41- 44.

**4. Впроваджено:** В навчальний процес кафедри з фармацевтичної технології і біофармації Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми».

**5. Термін впровадження:** \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**6. Ефективність впровадження:**

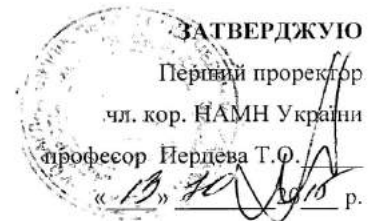
Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації		

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика, д. фарм. н., професор

Л. Л. Давтян



## Додаток Е.5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу й технології м'яких лікарських засобів антигіпертензивної й антиангінальної дії з ділтіаземом

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, здобувач Кучина Л.К.

**3. Джерела інформації:**

3.1 Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Бурлака Б.С. [и др.] // Запорожский медицинский журнал.-2013.-№2 (77).- С. 87- 90.

3.2. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториях / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.-2014.-№18 (189), Вып. 27.-С. 234-237.

3.3. Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиториях с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2015.- №2(18).- С. 41- 44.

**4. Впроваджено:** В навчальний процес кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія», у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські форми» з вересня 2015-2016 н. р.

**5. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.

Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі загальної та клінічної фармації

**6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 30.09.2015 р.

Відповідальний за впровадження:

 доцент І.П. Кошова

Завідувач кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «ДМАМОЗ України»,  
д.ф.н, професор

 О.А. Подплетня