

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
( Н И У « Б е л Г У » )

Медицинский институт

Кафедра фармацевтической технологии

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Выпускная квалификационная работа  
магистранта группы 03031581  
очно-заочной формы обучения  
направления подготовки  
18.04.01. Химическая технология  
Толмачевой Светланы Андреевны

Научный руководитель  
доктор фармацевтических наук,  
профессор  
Жилякова Елена Теодоровна

Рецензент  
Менеджер по производству  
ПГЛС № 2 филиала  
АО «Верофарм» в г. Белгороде  
Ирина Александровна Калашян

БЕЛГОРОД 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### ВВЕДЕНИЕ

### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проблема проктологических заболеваний.....	7
1.1. Статистика заболеваний прямой кишки.....	7
1.2. Характеристика и причины возникновения геморроя.....	8
1.3. Методы лечения проктологических заболеваний.....	11
1.3.1. Обзор фармацевтического рынка РФ лекарственных средств, для лечения геморроя.....	12
1.3.2. Анализ составов лекарственных средств, для лечения геморроя.....	21
1.4. Прополис, его свойства и использование для лечения проктологических заболеваний.....	22
1.5. Химический состав и свойства хвойных эфирных масел.....	27
1.6. Действие эфирных масел на организм человека.....	32
<b>Выводы по обзору литературы.....</b>	<b>34</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>36</b>
2.1. Материалы.....	36
2.1.1. Действующие вещества.....	36
2.1.2. Вспомогательные вещества.....	39
2.2. Методы исследования.....	40
2.3. Оборудование.....	41
<b>ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>45</b>
3.1. Изучение химического состава прополиса.....	45
3.2. Изучение физико-химических и реологических свойств основы.....	52
3.3. Обоснование состава суппозиторий с экстрактом прополиса и облепиховым маслом.....	54
3.4. Изучение процесса экстракции прополиса этиловым спиртом.....	57
3.4.1. Описание технологического процесса изготовления суппозиторий с облепиховым маслом и экстрактом прополиса.....	59

<b>3.4.2. Описание технологического процесса изготовления суппозиторий с облепиховым маслом, эфирным маслом чайного дерева и экстрактом прополиса.....</b>	<b>70</b>
<b>Выводы к главе 3.....</b>	<b>73</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>74</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>75</b>

**Актуальность темы.** Одной из важных проблем современной медицины является диагностика, лечение и профилактика проктологических заболеваний. В последнее время заболевания прямой кишки, в частности проктит, проктосигмоидит, геморрой получают все большее распространение и не имеют тенденции к снижению. Причиной этому является сидячий, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, вредные привычки, такие, как злоупотребление алкоголем, стрессы [2]. Геморроем страдает более 10% взрослого населения планеты, а удельный вес от общего числа колопроктологических заболеваний составляет 40%. При этом геморрой – наиболее частая причина обращения к врачу–колопроктологу. В связи с чем до настоящего времени остается актуальной проблема выбора тактики лечения этой категории больных [9,10].

В настоящее время, несмотря на значительное число различных фармакологических препаратов с различными механизмами действия, выпускаемых в виде мазей и ректальных суппозиториях, до сих пор остается открытым вопрос о выборе того или иного препарата, неясна последовательность их использования в различные фазы раневого процесса и алгоритм комбинированного применения фармакологических средств. Препараты местной терапии хронического и острого геморроя и других заболеваний анального канала, а также послеоперационного ведения больных проктологического профиля могут являться суппозитории, так как их применение позволяет снизить уровень аллергических реакций, пролонгировать лечебный эффект, особенно в очаге воспаления, увеличить скорость всасывания лекарственного вещества (ЛВ) и в некоторых случаях снизить дозу [1].

Суппозитории, содержащие ЛВ местноанестезирующего и противовоспалительного действия, занимают одно из основных мест в лечении больных с проктологической патологией. Однако, их ассортимент по-прежнему недостаточно широк.

Поэтому разработка комплексных составов и технологии производства суппозиториев, обладающих анестезирующим и ранозаживляющим действиями особенно на основе натуральных ингредиентов, эфирных масел и сырья природного происхождения, которые были бы эффективны и способствовали длительной ремиссии заболевания - актуальны.

**Цель исследования** - разработка состава и технологии суппозиториев на основе, в том числе и эфирных, и экстракта прополиса.

Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Провести изучение литературы по вопросам заболеваемости прямой кишки и современного состояния рынка лекарственных препаратов для лечения этих заболеваний.
2. Изучение возможности и рациональности использования эфирных масел в составе суппозиториев для лечения геморроя.
3. Изучение фитохимического состава прополиса.
4. Разработка технологии производства экстракта густого прополиса для использования в составе лекарственной формы.
5. Разработка состава и технологии производства суппозиториев с облепиховым маслом и эфирными маслами

**Научная новизна исследований:** впервые разработан комплексный состав и технология суппозиториев с эфирными маслами и экстрактом прополиса. Впервые изучен фитохимический состав прополиса и разработана технологическая схема производства густого экстракта.

**Практическая значимость:** заключается в обосновании оптимального состава, технологии и методов анализа новой лекарственной формы с эфирными маслами.

**Структура диссертации:** Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, заключения, изложена на 78 страницах машинописного текста компьютерного набора, содержит 9 таблиц и 12 рисунков. В список

литературы включено 35 библиографических источников, включая 3 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Проблема проктологических заболеваний

#### 1.1. Статистика заболеваний прямой кишки

В последнее время заболевания прямой кишки, в частности проктит, проктосигмоидит, геморрой получают все большее распространение и не имеют тенденции к снижению.

Причин, приводящих к выделению крови из анального канала множество. Это могут быть заболевания прямой кишки, кишечника, печени, инфекционные заболевания, побочные действия определенных лекарств, а также последствия анального секса. В большинстве случаев причиной ректальных кровотечений являются доброкачественные заболевания прямой кишки и анального канала, такие как геморрой, анальные трещины, проктиты, криптиты, полипы и пр. В данном случае к жалобам на выделение крови, слизи из прямой кишки добавляются дискомфорт и зуд в области анального канала, который чаще всего возникает, если есть ранка или повреждение слизистой оболочки прямой кишки [10, 11].

Данные заболевания в настоящее время не являются редкими. Широкая распространенность связана с многочисленными факторами современной жизни: это малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, табаком, неправильное питание, большие физические нагрузки [9].

По разным данным около 30-50% всех людей старше 25 лет страдают проктологическими недугами, а еще около 30% в той или иной степени сталкивались с неприятными симптомами. При этом значительная часть больных имеет одновременно две болезни. Самое страшное, когда отсутствие своевременной помощи приводит к тому, что не опасное для жизни заболевание перерастает в раковую опухоль. Следует отметить, что среди клинически манифестирующих проктологических болезней первые 4 места занимают геморрой (43%), проктит и проктосигмоидит (17%),

анальные трещины (10%) и опухоли толстой кишки, в том числе, рак прямой кишки (9,2%). [1,9,11]

Клинические проявления заболеваний толстого кишечника не всегда достаточно четко выражены. Для большинства из них отмечается период скрытого течения, после чего проявляются острые признаки заболевания. Эти начальные проявления с течением времени становятся более интенсивными и сопровождаются острой болью, тяжелым запором или поносом, иногда с выделением слизи и крови, зудом в промежности, повышением температуры тела, истощением, интоксикацией и т. п. [10].

## **1.2. Характеристика и причины возникновения геморроя**

Геморрой — заболевание, связанное с тромбозом, воспалением, патологическим расширением и извитостью геморроидальных вен, образующих узлы вокруг прямой кишки. Это самое распространенное колопроктологическое заболевание, которым страдает в среднем 12 человек из 100, а его удельный вес среди болезней прямой кишки составляет около 43% [11].

Предрасполагающие факторы к появлению геморроя:

- запоры. Они увеличивают давление в прямой кишке, вызывая приток крови к геморроидальным узлам, что способствует их увеличению и последующему выпадению;
- наследственность;
- беременность, роды. Находясь в этом положении, у женщин возникает повышенное давление в брюшной полости, что может вызвать появление геморроя;
- длительное пребывание в сидячем положении, когда расслаблены мышцы промежности, что приводит к ослаблению естественной поддержки геморроидальных узлов;



- малоподвижный образ жизни приводит к застою крови в малом тазе, что приводит к увеличению геморроидальных узлов;
- злоупотребление алкоголем приводит к значительному ускорению кровотока в анальной области, что может вызвать геморроидальное кровотечение;
- чрезмерные физические нагрузки и поднятие тяжестей, при этом происходит повышение внутрибрюшного давления, что приводит к выпадению геморроидальных узлов;
- острая и пряная пища, вызывает раздражение в анальной области;
- нарушение оттока крови в прямой кишке;
- воспалительные и опухолевые процессы в кишечнике и печени;
- попадание инфекции.

#### Симптомы геморроя:

- выделения крови из заднего прохода;
- выпадение геморроидальных узлов из заднего прохода;
- боли (постоянные или только в момент дефекации);
- анальный зуд;
- перианальный отек;
- выделение слизи;
- дискомфорт, чувство неполного опорожнения, вздутие живота.

В большинстве случаев геморрой развивается постепенно. Сначала появляется чувство зуда, жжения, тяжести в области заднего прохода, боли и запоры. Затем боли усиливаются, возникает геморроидальное кровотечение, происходит выпадение геморроидальных узлов.

По механизму возникновения геморрой делится на:

- врожденный (наследственный);
- приобретенный.

Приобретенный, в свою очередь, делится на:

- первичный — возникший как самостоятельное заболевание;

— вторичный — являющийся симптомом или осложнением другого недуга (например, цирроза печени, аденомы предстательной железы).

По месту локализации геморрой подразделяется на:  
— наружный (подкожный);  
— внутренний (подслизистый).

Геморрой может протекать как длительный неосложнённый процесс или в острых приступах. [2]

Хронический геморрой.

Наиболее частый вариант течения геморроя — хронический рецидивирующий процесс. Заболевание начинается с периода предвестников, больной отмечает неприятные ощущения в области заднего прохода: чувство дискомфорта, ощущение инородного тела, легкий зуд, повышенная влажность. Затем появляются ректальные кровотечения (выделение капель или струйки алой крови в конце акта дефекации). Для этого периода, продолжающегося от нескольких месяцев до нескольких лет, характерны длительные фазы ремиссии, когда жалобы отсутствуют. Поэтому в начальной стадии хронического геморроя больные редко обращаются к врачу [16].

Постепенно заболевание прогрессирует. При дефекации в области заднего прохода появляются боли, усиливающиеся при нарушении режима питания. Кровотечения из заднего прохода во время дефекации становятся постоянными, их интенсивность может быть различной, от помарок крови до массивных кровопотерь, приводящих к анемии (малокровию). Увеличение внутренних геморроидальных узлов приводит к их выпадению из заднего прохода [11].

В зависимости от степени увеличения геморроидальных узлов и развития дистрофического процесса в удерживающем их фиброзно-мышечном каркасе выделяют четыре стадии хронического геморроя.

Для первой стадии характерно выделение крови из анального канала без выпадения геморроидальных узлов.

На второй стадии геморроидальные узлы выпадают во время дефекации, по ее окончании вправляются самостоятельно.

Третья стадия характеризуется тем, что выпадающие во время дефекации узлы приходится вправлять руками.

На четвертой стадии развития геморроя узлы выпадают при чихании, кашле, малейшей физической нагрузке. Вправить их в анальный канал не удается[2].

### **1.3. Методы лечения проктологических заболеваний**

Консервативный метод лечения.

Основные цели консервативной терапии — это снижение частоты ежегодных обострений, их тяжести и продолжительности. Для радикального лечения геморроя применяют амбулаторные методы или хирургическое лечение, в зависимости от стадии и состояния заболевания [10].

Показанием для консервативного лечения являются начальные стадии хронического геморроя и острое течение заболевания в более поздних его стадиях.

Общее лечение. Основой общего лечения, помимо профилактических мер, является применение флеботропных препаратов, влияющих на повышение тонуса вен, улучшение микроциркуляции в кавернозных тельцах и нормализацию в них кровотока.

Местное лечение. Местное лечение направлено на ликвидацию болевого синдрома, тромбоза или воспаления геморроидальных узлов, сопровождающегося жжением и зудом, а также их кровоточивости [10, 11].

Болевой синдром при геморрое чаще связан с ущемлением тромбированного геморроидального узла или возникновением острой анальной трещины. Поэтому для устранения болевого синдрома показано

применение ненаркотических анальгетиков и местных комбинированных обезболивающих препаратов[2].

В развитых странах типичную геморроидэктомию (хирургическую операцию) в настоящее время выполняют лишь у 17 — 21% пациентов, а у остальных применяют малоинвазивные способы лечения. В то же время в России наиболее распространенным способом лечения пока является геморроидэктомия, выполняемая у 75% пациентов, а малоинвазивные способы применяют лишь у 3% [2,10].

Противопоказанием для проведения малоинвазивных способов лечения является тромбоз геморроидальных узлов, острый и хронический парапроктит, и другие воспалительные заболевания анального канала и промежности.

Отличительная особенность применения малоинвазивных методик в лечении геморроя заключается в том, что они выполняются в амбулаторных условиях и не требуют наркоза, а также нахождения пациента в стационаре.

В тех случаях, когда малоинвазивные методики малоэффективны и не могут быть применимы, показано хирургическое лечение.

Операции по удалению геморроя, анальных трещин, кондилом, полипов, свищей прямой кишки, эпителиального копчикового хода выполняются под общим обезболиванием. В анестезиологическом обеспечении операций широко используется спинномозговая анестезия [11].

### **1.3.1. Обзор фармацевтического рынка РФ лекарственных средств для лечения геморроя**

В основе заболевания лежит нарушение притока и оттока крови в кавернозных венах прямой кишки, приводящее к застою и образованию геморроидальных узлов. Длительное переполнение кровью кавернозных телец приводит к их расширению и истончению стенок, в результате чего они легко травмируются с образованием мелких эрозий и разрывов. Это создает

условия для инфицирования и развития воспалительных процессов. При акте дефекации у больного возникают кровотечения. Появлению геморроя способствуют малоподвижный образ жизни, частое поднятие тяжестей, запоры, беременность и роды, воспалительные и опухолевые процессы в прямой кишке и других органах малого таза [16].

Если вовремя не начать лечение, то это может привести к выраженной анемии, гнойному воспалению, тромбозу, некрозу узлов и хирургической операции.

Препараты для лечения геморроя, как правило, содержат несколько лекарственных веществ из разных фармакологических групп и обладают широким спектром действия [10,11,16].

В последние годы современный фармацевтический рынок предлагает достаточно большое разнообразие эффективных препаратов от геморроя. Их действие направлено на устранение симптомов заболевания, укрепление сосудов, уменьшение кровоточивости, устранение отеков и воспаления. Большинство лекарственных средств создано на основе экологически чистых природных компонентов, а значит обладают щадящим действием и не вызывают побочных эффектов. Ассортимент лекарственных средств, зарегистрированных в РФ представлены в табл. 1.

**Таблица 1.**

### **Препараты для лечения геморроя**

<b>Торговое наименование</b>	<b>Действующее вещество</b>	<b>Форма выпуска</b>	<b>Производитель</b>	<b>Фармацевтическая группа</b>
Аэсцин	<u>Эсцин (Aescinum)</u>	Таблетки	Польша	Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции
Бисакодил-Нижфарм	<u>Бисакодил* (Bisacodyl*)</u>	Суппозитории	Россия	Слабительные средства

Бисакодил-Хемофарм	<u>Бисакодил* (Bisacodyl*)</u>	Таблетки	Сербия	Слабительные средства
Бутадион	<u>Фенилбутазон*</u> (Phenylbutazonum)	Мазь Таблетки	Венгрия, Россия	НПВС-Бутилпиразолидоны
Вазокет	Диосмин* (Diosminum)	Таблетки	Германия	Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции
Венарус	Гесперидин + Диосмин* (Hesperidinum + Diosminum)	Таблетки	Россия	Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции
Венорутон	<u>Рутозид* (Rutosidum)</u>	Гель для наружного применения, капсулы, таблетки	Швейцария Испания	Ангиопротекторные средства
Гепароид Зентива	<u>Гепариноид</u> (Heparinoidum)	Мазь	Чешская республика	Антикоагулянты
Гепароид Лечива	<u>Гепариноид</u> (Heparinoidum)	Мазь	Чешская республика	Антикоагулянты
Гепатромбин Г	<u>Гепарин натрия</u> <u>Преднизолон</u> <u>Лауромакрогол 600*</u> (HeparinumnatriumPrednisolonumLauromacrogolum 600)	Мазь Суппозитории	Сербия	Антикоагулянты
Глаксенна	<u>Сеннозиды А и В</u> (Sennosides A & B)	Таблетки	Индия	Слабительные средства
Гутталакс	<u>Натрия пикосульфат*</u> (Natriipicosulfas)	Таблетки	Франция	Слабительные средства
Диовенор 600	<u>Диосмин* (Diosminum)</u>	Таблетки	Франция	Ангиопротекторы

Диклофенак	<u>Диклофенак*</u> (Diclophenacum)	Суппозитории	Польша Россия	НПВС
Долопрокт	<u>ФлуокортолонЛидокаин*</u> (FluocortolonumLidocainu m)	Крем Суппозитории	Италия	Глюкокортикостер оиды
Дульколакс	<u>Бисакодил* (Bisacodyl*)</u>	Суппозитории Таблетки	Италия Франция	Слабительные средства
Календула	Настойка календулы	Суппозитории Мазь	Россия Беларусь	Гомеопатические средства
Лаксантин	<u>Бисакодил* (Bisacodyl*)</u>	Таблетки	США	Слабительные средства
Лаксигал	Натрия пикосульфат* (Natriipicosulfas)	Капли	Чешская республига	Слабительные средства
Мазь Флеминга	календула гамамелис эскулюс ментол цинка оксид	Мазь	Россия	Гомеопатические средства
Натальсид	<u>Натрия альгинат</u> (Natriialginas)	Суппозитории	Россия	Гемостатическое средство
Нефлуан	<u>НеомицинФлуоцинолонаа цетонидЛидокаин*</u> (NeomycinumFluocinolonia cetomidumLidocainum)	Гель	Италия	Глюкокортикостер оид+антибиотик+a нестетик местный
Нигепан	<u>Гепарин натрия +</u> <u>Бензокаин*</u> (Heparinumnatrium + Benzocainum)	Суппозитории	Россия	Антикоагулянт
Новокаин	<u>Прокаин* (Procainum)</u>	Суппозитории	Россия	Местный

				анестетик
Облепиховое масло	<u>Облепиховое масло</u> ( <u>Oleum Hippophaes</u> )	Суппозитории	Россия Молдова	Регенеранты
Олестезин	Масло облепиховое, сульфаэтидол, бензокаин	Суппозитории	Россия	Регенеранты
Папаверин	<u>Папаверин (Papaverinum)</u>	Суппозитории	Россия	Спазмолитики
Парембал	Водный экстракт коры гамамелиса висмута галлата основного	Мазь Суппозитории	Германия	Ангиопротекторы
Пиолизин	Раствор фенола, цинка оксид, салициловая кислота	Мазь	Германия	Регенеранты
Постеризан	Микробные клетки кишечной палочки, убитые фенолом	Мазь Суппозитории	Германия	Иммуномодулятор ы
Прамоксин	<u>Прамокаин*</u> ( <u>Pramocainum</u> )	Крем	США	Местный анестетик
Прокто- Гливенол	<u>ТрибенозидЛидокаин*</u> ( <u>TribenosidumLidocainum</u> )	Крем Суппозитории	Швейцария Франция	Местный анестетик
Проктоседил	<u>БензокаинБутамбен</u> <u>Гидрокортизон</u> <u>ФрамицетинЭскулозид*</u> ( <u>BenzocainumButambenum</u> <u>HydrocortisonumFramyceti</u> <u>numAesculosidum</u> )	Мазь Суппозитории	Индия Великобрита ния	Глюкокортикостер оид
Противогемор- роидальный	<u>Кориандра плоды,</u> <u>Крушины ольховидной</u>	Сбор	Россия	Слабительное средство



сбор	<u>кора</u> <u>Сенны остролистной</u> <u>листья</u> <u>Солодки корни</u> <u>Тысячелистника</u> <u>обыкновенного трава</u> (FructusCoriandri+CortexFr angulaealni+ FoliaSennaecutifoliae+Rad icesGlycyrrhizae+HerbaMil lefolii)			
Релиф	<u>Фенилэфрин*</u> (Phenylephrinum)	Мазь Суппозитории	США Италия	Альфа- адреномиметики
Релиф® Адванс	<u>Бензокаин* (Benzocainum)</u>	Мазь Суппозитории	США Италия	Местные анестетики
Релиф® Про	<u>ФлуокортолонЛидокаин*</u> (FluocortolonuLidocainum)	Крем Суппозитории	Италия	Глюкокортикостер оиды
Релиф® Ультра	гидрокортизона ацетат цинка сульфата моногидрат	Суппозитории	США	Регенеранты
Ромазулан	<u>Ромашки аптечной</u> <u>цветков экстракт</u> (ExtractumflorumChamomil laeofficinalis)	Раствор для местного применения	Румыния	Антисептик
Сенаде	<u>Сеннозиды А и В</u> (Sennosides A & B)	Таблетки	Индия	Слабительное средство
Симетрид	флуоцинолонаацетонид - висмута субгаллат (дерматол) - ментол рацемический тримекаин	Суппозитории	Россия	Ненаркотические анальгетики
Слабилен	<u>Натрия пикосульфат*</u> (Natriipicosulfas)	Таблетки	Россия	Слабительные средства

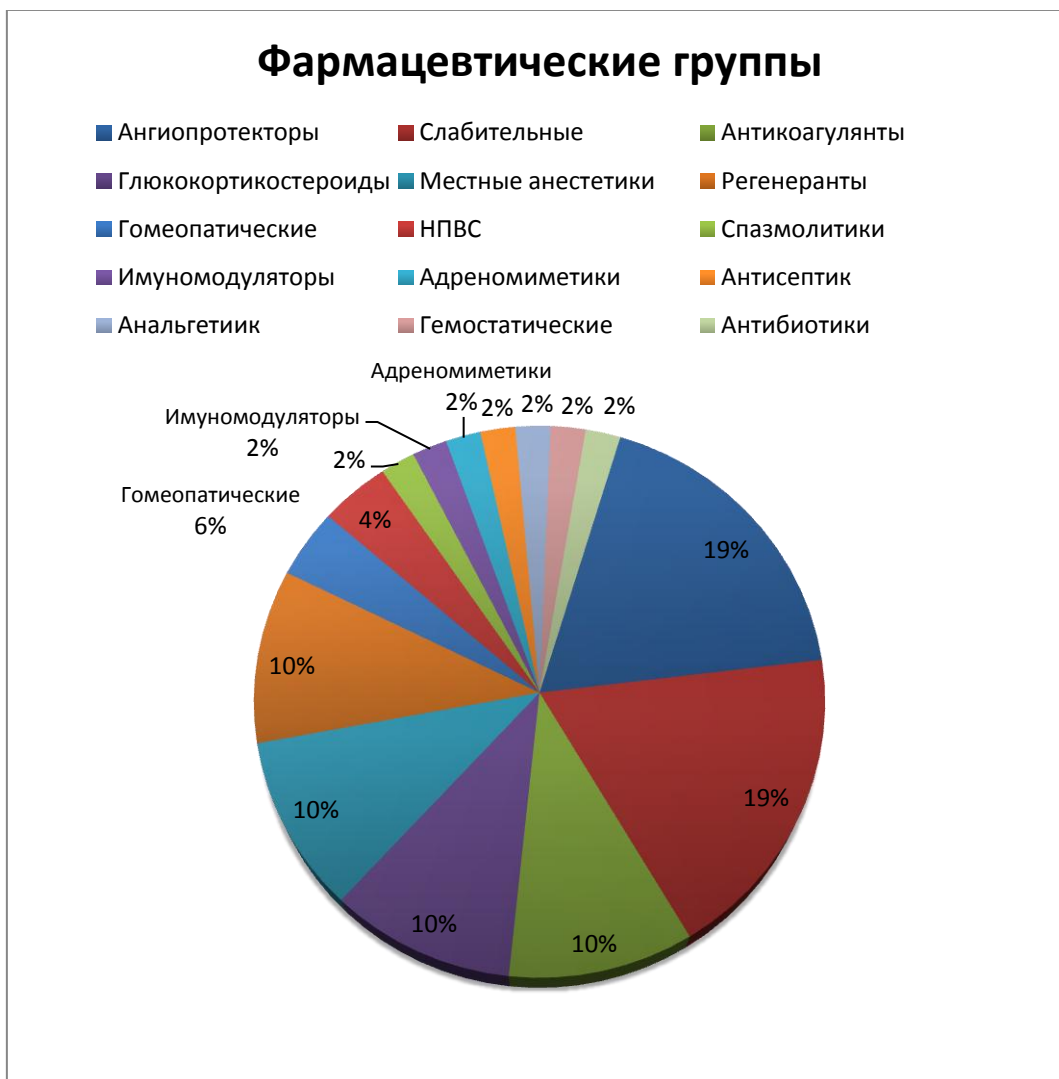
ТроксерутинВр амед	<u>Троксерутин*</u> (Troxerutinum)	Гель	Болгария	Ангиопротекто ры
Тромблесс	<u>Гепарин натрия*</u> (Heparinumnatrium)	Гель	Россия	Антикоагулянт ы
Тыквеол	Комплекс биологически активных веществ из семян тыквы	Суппозитории	Россия	Регенеранты
Ультрапрокт	флуокортолон цинхокаин	Мазь Суппозитории	Италия	глюкокортикостер оиды
Флебодиа 600	<u>Диосмин* (Diosminum)</u>	Таблетки	Франция	Ангиопротекторы
Эскузан	Тиамин <u>Эсцин*</u> (ThiaminumEscinum)	Раствор	Германия	Ангиопротекторы

На основании данных табл. 1 построена диаграмма рис. 1 показывающая ассортимент лекарственных веществ фармакологических групп, входящих в состав производимых препаратов.

Как видно из табл. 1. и диаграммы 1 наибольшее количество лекарственных средств, для лечения геморроя являются группы ангиопротекторы слабительные средства по 19% (рис.1).

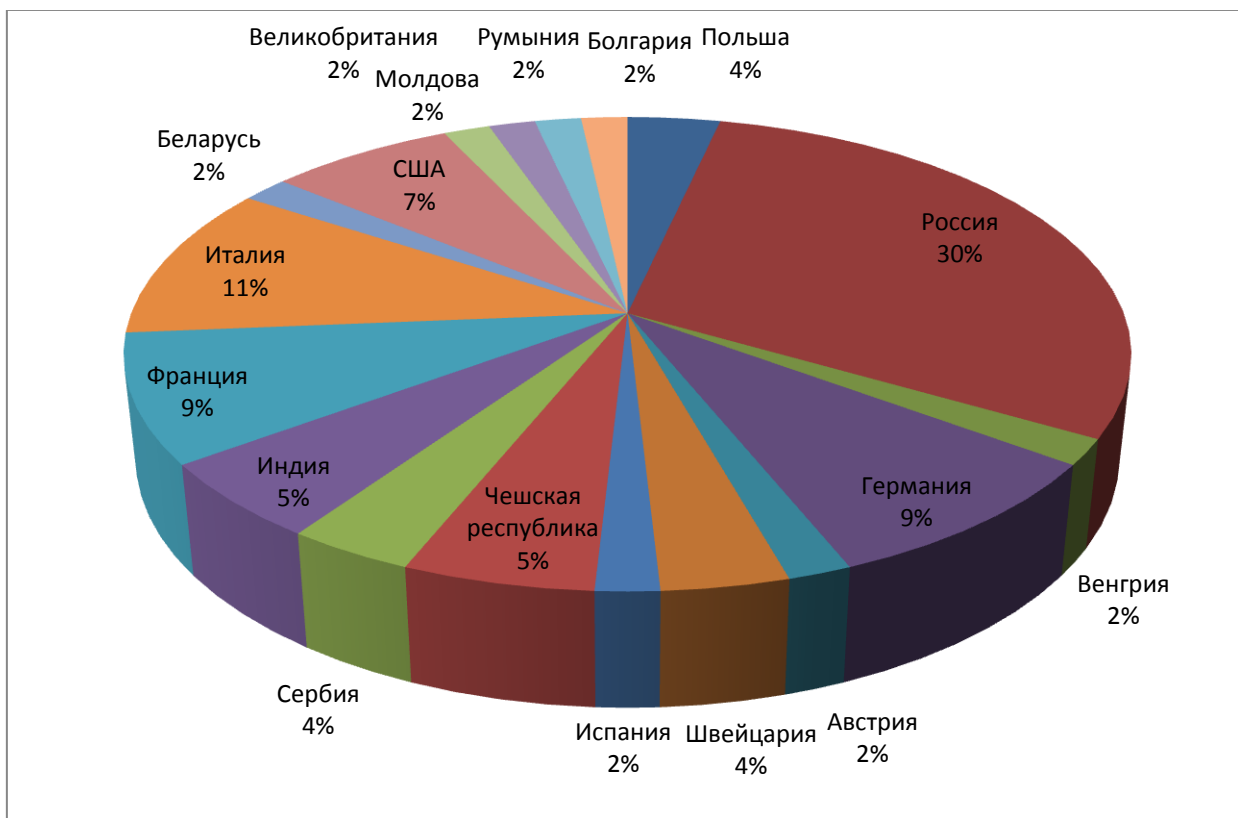
Слабительные средства применяются для уменьшения натуживания и облегчения дефекации. Целесообразным является назначение слабительных смягчительного и осмотического действия.

Ангиопротекторы влияют на состояние сосудистой стенки. Использование этих препаратов позволяет уменьшить выраженность отека и снять воспаление.



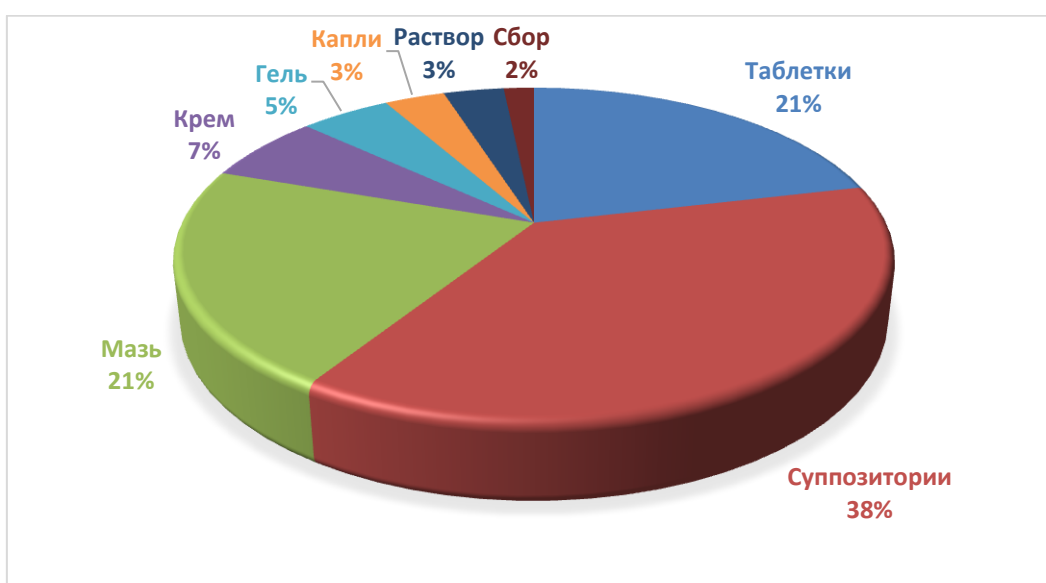
**Рис.1 Фармацевтические группы, представленные наибольшим числом производимых препаратов**

На следующем этапе был проведен анализ по странам производителей. Данные представлены на диаграмме 2. Из диаграммы видно, что только 30% лекарственных средств выпускается в Российской Федерации, второе место Италия(11%), и третье место Франция и Германия (9%).



**Рис.2 Страны производители**

Далее был проведен анализ по видам лекарственных форм. Данные представлены в диаграмме рис. 3. Как видно из диаграммы в структуре ассортимента преобладают суппозитории (38%).

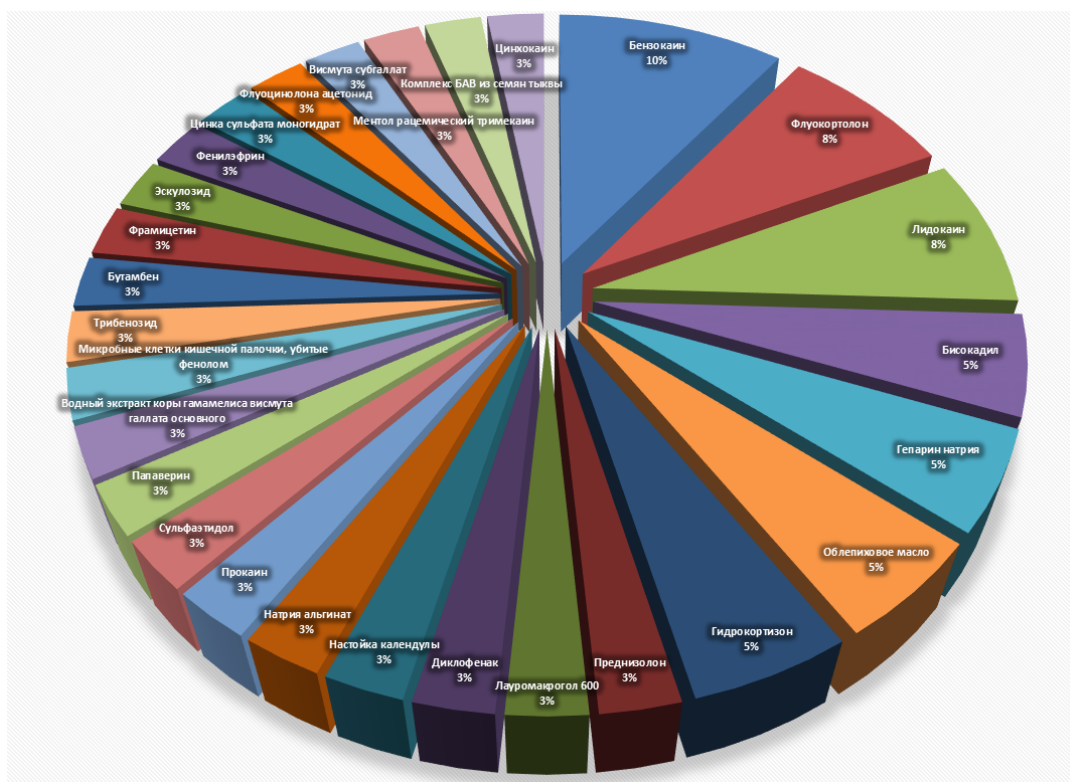


**Рис.3 Соотношение видов лекарственных форм для лечения геморроя**

Проведенный анализ подтвердил, что для лечения геморроя наиболее рациональной лекарственной формой являются суппозитории. Так как их применение позволяет снизить уровень аллергических реакций, пролонгировать лечебный эффект, особенно в очаге воспаления, увеличить скорость всасывания лекарственного вещества и в некоторых случаях снизить дозу.

### 1.3.2. Анализ составов лекарственных средств, для лечения геморроя

Данные представленные на рис. 4 показывает, что больше всего в составе лекарственных средств для лечения геморроя применяются бензокаин (10%), флуокортолон и лидокаин по 8 %, обладающие анестезирующим действием.



**Рис. 4 Соотношение составов лекарственных средств для лечения геморроя**

#### 1.4. Прополис, его свойства и использование для лечения проктологических заболеваний

Прополис является уникальным веществом, который производят пчелы из пыльцы растений и секрета верхнечелюстной железы в целях заделки щелей в улье, приклеивания рамок к стенкам улья и т.д. [20]

Компонентный состав прополиса охватывает полифенольные соединения, смолы, бальзамы, эфирные масла и воск. Полифенольные соединения представлены флавоноидами, дубильными веществами, оксикумаринами, гидроксикоричными кислотами. Смолы состоят в основном из органических кислот. Бальзамы – смесь эфирных масел, обуславливающих аромат и вкус прополиса, дубильных веществ, ароматических альдегидов. Также в прополис входят микроэлементы, жирные и аминокислоты. Однако химический состав прополиса может варьировать в широких пределах в зависимости от региона происхождения и растений, из почек которых изготавливался указанный продукт. Причём пробы прополиса, взятые даже из одного улья, не всегда имеют идентичный химический состав [20,35].

В настоящее время для гидроксикоричных кислот в опытах *invitro* установлен целый ряд фармакологических эффектов, а именно: антиоксидантный, антимикробный, противовоспалительный, кардиопротективный, антидиабетический [20].

Антиоксидантная активность *invitro*, таких кислот как кофейная, хлорогеновая, синаповая, феруловая и *p*-кумаровая проявляется в защите липопротеидов низкой плотности человека от перекисного окисления.

Антимикробная активность гидроксикоричных кислот связана возникновением необратимых изменений в свойстве клеточных мембран микробов за счет изменения гидрофобности, уменьшения отрицательного поверхностного заряда и возникновения локального разрыва или образования

пор в клеточных мембранах с последующей утечкой существенных внутриклеточных составляющих [20,34].

Противовоспалительная активность в первую очередь производных кофейной кислоты связывают с ингибированием избыточной продукции провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота (NO), PGE<sub>2</sub>, и экспрессию белка iNOS и COX-2, а также провоспалительных цитокинов (IL-1b и TNF-a).

Противодиабетическая активность гидроксикоричных кислот имеет ряд сложных механизмов. *p*-кумаровая кислота снижает уровень глюкозы в крови, улучшает липидный профиль крови и значительно повышает уровень плазменного инсулина. Феруловая кислота вызывает увеличение высвобождения инсулина, снижает уровень гликогенолиза печени, кофейная кислота в основном способствовала снижению печеночного гликогенолиза.

Феруловая кислота конкурентно проявляла ингибирующую активность на 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазу и активировать глюкокиназы, способствующих снижению гиперхолестеринемии и гипергликемии, соответственно [20].

Нейропротективная активность гидроксикоричных кислот заключается в способности ингибировать отложение амилоидного  $\beta$ -пептида приводящего к болезни Альцгеймера в паренхиме головного мозга. Например, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, один из компонентов прополиса, способен улучшить активность холинэстеразы в сыворотке крови.

Кардиопротективная активность гидроксикоричных кислот связана в первую очередь с их антиоксидантным эффектом.

Перечисленный ряд эффектов связан с особенностями строения гидроксикоричных кислот. Присутствие ненасыщенной связи в боковой цепи данных молекул имеет наиболееважное значение для их активности. Кроме того, структурными признаками, которые, имеют важное значение для антиоксидантной активности, являются:

- молекулы с орто- или пара-дигидроксифенильной группой или 4-гидрокси-3-метоксигруппами обладают более высокой антиоксидантной активностью.
- этерификация до гликозидов поддерживает или усиливает антиоксидантную активность;
- этерификация в первичной гидроксильной группе гликозида улучшает акцепторную активность в отношении радикалов;
- присутствие орто-дигидроксифенильной группы (катехиновый фрагмент) имеет важное значение для антиоксидантной активности, а увеличение гидроксильных групп до трёх не улучшает этой активности;

• замена в основном фрагменте молекулы оксикоричных кислот приводит к различным фармакологическим эффектам. Так, например, *m*-гидрокси- или *p*-метокси фрагменты в структуре коричной кислоты служат важными функциональными группами в качестве эффективных либераторов инсулина, в то время как 3,4-дигидроксикоричная кислота (кофейная) проявляет гепатопротекторную активность [20,31].

Плотность прополиса 1,11 — 1,18, то есть он немного тяжелее воды. Однако при большом содержании воска он в воде не тонет [3]. Прополис хорошо смешивается с воском, это делают пчелы в процессе его изготовления и использования. Он легко растворяется в петролейном эфире, в 70°- и 96°-м спирте, в бензине, хлороформе, скипидаре, ацетоне, вазелине, растительных и животных жирах, нашатырном спирте, уксусной кислоте.

Это учитывается при изготовлении лечебных растворов. В воде прополис почти нерастворим, его водорастворимая фракция составляет 1—3%, лучше это происходит при нагревании.

Плавится прополис при температуре 80—104°С, в то время как воск плавится при 62—72°С. Различие в температуре плавления используется пчеловодами для очистки прополиса от избытка воска. В этих целях



применяются специальной конструкции ящички со стеклом, которые выставляются на солнце. Воск плавится раньше и стекает, а прополис остается на месте. Иногда для отделения воска измельченный прополис помещают в горячую воду или водяную баню, где воск всплывает, а прополис оседает на дно. Однако при этом водорастворимая часть прополиса будет экстрагироваться, что нежелательно [20,35].

Его целебные свойства издавна применялись в народной медицине для лечения грибковых заболеваний, язв, обморожений, устраниений мозолей, лечения органов дыхания, ожогов, системы пищеварения, а также в качестве болеутоляющего и кровоостанавливающего средства.

Прополис или, как его еще называют, пчелиный клей (пчелиная замазка) имеет вид клейкого вещества темно-коричневого цвета с оттенками желто-бурого цвета, в зависимости от условий климата. Он имеет горьковато-жгучий привкус, обладает приятным смолистым ароматом и сильнейшими антибактериальными свойствами. Кроме того, его применение дает антисептический, противомикробный и регенерирующий эффекты [35,31].

В составе прополиса содержатся в основном растительные смолы, воск и эфирные масла. Кроме того, он богат ценнейшими микроэлементами (железо, кальций, калий, фосфор, кремний, цинк, селен, магний и др.), незаменимыми аминокислотами, которые является главным элементом для построения животных и растительных белков, витаминами (А, Е, В1, В2, В6), которые в сочетании с гликозидами способствуют активизации деятельности всех важнейших систем организма и восстановлению их правильного функционирования [14].

Прополис обладает следующими полезными свойствами:

- антибактериальным;
- дезинфицирующим;
- антитоксичным;

- сосудосуживающим;
- противовоспалительным;
- иммуноповышающим.

По химическому составу прополис включает в себя более 280 полезных веществ и соединений. Ученые исследовали только 111 видов, оставшиеся компоненты пока науке не известны [20].

Лечение прополисом проктологических заболеваний позволяет получить следующие позитивные результаты:

1. Пчелиный клей обладает обезболивающим действием, считаясь натуральным анестезирующим веществом. Это особенно важно для пациентов, которые страдают от выраженного болевого синдрома при обострении варикозного расширения вен.
2. Вещество отличается противовоспалительными качествами, поэтому при его наружном и внутреннем применении уменьшается отёк в тканях, исчезает жжение и зудящие ощущения в прямой кишке и в аноректальной области, подсушиваются и уменьшаются геморроидальные узелки.
3. Экстракт прополиса способствует ускорению восстановления кожных покровов, заживлению поврежденных участков слизистой прямой кишки. Это свойство позволяет считать пчелиный клей великолепным регенерирующим веществом при геморрое и трещинах.
4. Еще одно полезное свойство данного продукта жизнедеятельности пчел – высокая антибактериальная активность. Прополисные препараты предупреждают попадание инфекционных возбудителей в поврежденные ткани и уничтожают уже проникшие в ранки патогенные микроорганизмы. Преимущество прополиса перед синтетическими антибиотиками состоит в том, что к нему не вырабатывается привыкание [35].

Кроме того, прополис отличается венотонизирующими свойствами [31].

Препарат из пчелиного клея, применяемый внутрь или местно, повышает тонус вен, снижает проницаемость кровеносных сосудов, препятствуя тем самым венозному застою в области малого таза.

Прополис, для лечения геморроя чаще всего используют в форме ректальных свечей – суппозиториев, которые анестезируют, снимают отек, зуд и жжение, заживляют трещины и ранки, останавливают кровотечение, препятствуют инфицированию. Геморрой часто возникает у беременных. Большинство медикаментозных средств противопоказано в период беременности, поэтому прополисные свечи очень выручают. Единственная проблема – возможность аллергической реакции на медопродукты [20,35,31].

### **1.5. Химический состав и свойства хвойных эфирных масел**

Хвойные – деревья и кустарники, листья которых видоизменены в иглы или чешуи. Семена созревают внутри деревянистых шишек или сочных шишкоягод. Все представители содержат большое количество эфирных масел и смолу. Многие виды имеют медицинское значение. Медицинские свойства всех хвойных растений в первую очередь обусловлены теми веществами, которые входят в их состав. В основном это эфирные масла [8].

Кроме того, эфирные масла обладают широким спектром антимикробного действия по отношению ко многим болезнетворным микроорганизмам. Антимикробное действие достигается за счет содержания в эфирных маслах терпенов, анетола и тимола [8].

Среди огромного разнообразия ароматических эссенций, представленных сегодня на рынке эфиромасличных культур, стоит обратить особое внимание на эфирное масло хвои, отличающееся высоким

дезинфицирующим эффектом, а также ярким и стойким ароматом, вдыхание которого благотворным образом сказывается на системе дыхания. Хвойные эфирные смеси представлены различными видами масел, имеющих свои отличительные особенности.

Эфирные масла – это летучие жидкие смеси летучих терпеновых соединений, вырабатываемые растениями и обуславливающие их запах [34].

Из эфирных масел выделено более 1000 компонентов, представленных различными типами углеводов, спиртами, кетонами, кислотами, сложными эфирами, лактонами и другими веществами. Отдельно взятое эфирное масло может содержать до 500 компонентов, среди них 2-3 являются основными, остальные содержатся в минимальных концентрациях.

У большинства эфирных масел преобладающей группой соединений являются терпены. Однако, имеются растения, в эфирных маслах которых преобладают ароматические соединения [8].

Эфирные масла при геморрое могут успешно использоваться в качестве дополнения основной терапии, так как в них содержится большое количество полезных веществ, которые благотворно воздействуют на организм и ускоряют выздоровление. К тому же такое лечение практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов. Эфирное масло является отличной основой для изготовления ректальных свечей, бальзамов, кремов и мазей.

Эфирные масла обладают противовоспалительным, обезболивающим, противозудным, иммуностимулирующим, противомикробным, слабительным и заживляющим действиями. Кроме того, эти вещества являются кладезем витаминов и минералов, необходимых организму для восстановления и нормального функционирования [27].

Масло можжевельника. Это природный антисептик, который пагубно влияет на патогенные микроорганизмы. В его состав входят:

- Витамин С;

- минералы (железо, калий, медь и другие);
- углеводороды (терпинеол, терпены, камфен и другие);
- кислоты органического происхождения (уксусная, яблочная, муравьиная) [29].

Можжевельное масло - это природный антисептик, который пагубно влияет на патогенные микроорганизмы. Также масло обладает восстанавливающим, ранозаживляющим, отвлекающим и обезболивающим эффектами [29].

Масло мяты перечной. Основным компонентом эфирного масла мяты перечной является ментол (до 50 %). Так же в состав масла входят альфапинен, ментон, метилацетат, дипентен, фелландрен, ментофуран, тлимонен, цинеол, цитраль, гераниол, карвон, дигидрокарвон и другие вещества. Обладает антисептическим, сосудоукрепляющим, противовоспалительным и противозудным свойством. Помимо этого, масло мяты улучшает работу пищеварительного тракта, снимает кишечный спазм, улучшает отток желчи [30].

Масло мяты укрепит стенки геморроидальных вен, улучшит отток крови из прямой кишки, купирует зуд, снимет воспаление и предотвратит бактериальные осложнения болезни [30].

Пихтовое масло. Обладает противовоспалительным, антибактериальным, иммуностимулирующим, противоотечным, обезболивающим и регенерирующим действиями [8].

Свежая хвоя содержит:

- до 0,32% кислоты аскорбиновой;
- флавоноиды;
- хлорофилл;
- безмагниевое производное хлорофилла – феофитин, каротиноиды, витамин Е, стерины и фитонциды.

Выход эфирного масла из охвоенных побегов пихты составляет 2,5 %.

Среди монотерпенов в нем преобладают:

- *альфа*-пинен (28%);
- *бета*-пинен и мирцен;
- содержащийся в пихтовом масле *дельта*<sup>3</sup>-карен может вызывать аллергию и дерматит, поэтому необходимо строго соблюдать технологию перегонки, что позволяет регулировать количество этого вещества [8].

Масло чайного дерева. Эфирное масло чайного дерева представляет собой легкую тягучую жидкость прозрачного цвета с сильно насыщенным холодно-терпким и горьковато-пряным ароматом хвойной древесины. Химический состав данного продукта действительно уникальный и очень сложный, некоторые его органические компоненты мало изучены, но достоверно, что качество и эффективность воздействия определяется наличием тех или иных составляющих, так: терпиненол – должен составлять 30% соотношение, что говорит о высоком качестве масла, которое было получено из хорошего дерева с соблюдением технологии цинеол – не более 15%, в противном случае нанесение масла на кожу может приводить к серьезному раздражению *виридифлорен*, *аллигексаноат*, *терпинеол* и *В-терпинеол* – достаточно редко встречаются в природе, и недостаточно изучены, а так же другие органические ингредиенты (*дитерпены*, *монотерпены*, *сесквитерпен* и другие) [4].

Кроме этого, оно имеет уникальные химические соединения, которые практически нигде не встречаются. От количества определенных компонентов зависит качество масла и эффективность его действия.

Свойства.

Антибактериальное. Как показывают последние исследования, недавно открытый органический элемент *виридифлорен* – на порядок выше известных сильнейших антибиотиков, он эффективен в борьбе с такими бактериями, как: стрепто- и пневмококк, стафилококк и многими другими.

Противогрибковое. Не менее эффективно чайного дерева для лечения различных инфекционных заболеваний слизистых оболочках (в разбавленном виде), пораженных поверхностей кожи и ногтевых грибах. При этом масло воздействует не только внешне, поверхностно, но и изнутри, попадая в кровь [4].

Противовоспалительное. Масло чайного дерева прекрасно решает проблему прыщей, угрей, акне и даже фурункулов, его воздействие направлено на быстрое заживление ран, рассасыванию рубцов, ушибов, синяков. В настоящее время в большом ассортименте предлагаются различные мази, кремы, лосьоны, гели на основе масла чайного дерева, регулярное применение которых позволяет в короткий промежуток времени очистить кожу, что особенно актуально в подростковом возрасте и для обладателей жирной угреватой кожи [4].

Антисептическое. Благодаря антисептическому воздействию, масло чайного дерева, зачастую является важнейшим натуральным компонентом различных гигиенических, косметологических и лечебных средств для кожи лица и всего тела. Сегодня разработано много специальных средств с добавлением масла чайного дерева для принятия ванн, небольшое количество, которого убирает различные кожные проблемы, и благотворно сказывается даже на сухой коже, делая ее нежной, мягкой, упругой [4,8].

Ароматерапевтическое. Эфиры масла чайного дерева благоприятно сказываются и на психическом состоянии человека. Достаточно на некоторое время оставить открытой емкость с маслом, как сразу можно заметить улучшения эмоционального состояния: снимает усталость, появляется некая бодрость, улучшается мыслительный процесс.

Кедровое масло. Уникальный состав кедрового масла позволяет использовать ценный продукт для внешнего и внутреннего применения. В нем содержатся: витамины (А, РР, Е, Д); макроэлементы, микроэлементы

(фосфор, магний, цинк, селен, медь, йод); незаменимые аминокислоты (изолейцин, лизин, фенилаланин, триптофан); жирные кислоты; белки [4,8].

Польза от вещества огромная. Сосновая вытяжка имеет антисептические, заживляющие, противовоспалительные, иммуномодулирующие, омолаживающие свойства. Особенно полезен прием кедрового масла, благодаря содержанию в нем жирорастворимых кислот. Кроме того, это вещество является мощным антиоксидантом. Кедровое масло снимает воспаление в геморроидальных узлах, утоляет раздражение в заднем проходе, ускоряет регенерацию тканей, а также пагубно воздействует на грибки и бактерии [33].

Эфирное масло от геморроя может применяться только в качестве дополнения к основному лечению, так как его эффективности недостаточно для полного излечения от данной болезни.

Эфирные масла нормализуют пищеварение, устраняют запоры, отлично снимают воспаление в заднем проходе, купируют боль, зуд и жжение, уменьшают отек и способствуют заживлению язв, эрозий и надрывов аноректальной области. Также эти вещества имеют выраженное противомикробное действие, за счет чего препятствуют бактериальным осложнениям геморроя [8].

### **1.6. Действие эфирных масел на организм человека**

Саногенетическая концепция подразумевает заблаговременную стимуляцию систем организма, ответственных за поддержание гомеостаза. Под влиянием аэрозолей эфирных масел отмечается стимуляция иммунных механизмов защиты, снижается уровень простудных заболеваний, быстрее ликвидируются последствия физического напряжения. Большинство эфирных масел являются эффективными спазмолитиками, стимулируют сердечную деятельность. Кроме того, эфирные масла обладают обезболивающим и противовоспалительным свойствами.



Многокомпонентность растительных ароматических веществ обеспечивает разносторонность их воздействия на течение патологического процесса. Одно является бесспорным – успешная профилактика различных форм патологий должна быть многоцелевой. Растительные ароматические биорегуляторы используются в гомеопатических дозах. При этом ответная реакция организма бывает значительно более выраженной по силе, чем при прямом воздействии препарата. Иначе говоря, лечебный эффект заключен в ответной реакции организма, что более физиологично, так как это связано с перестройкой его систем. Если к этому добавить, что эфирные масла – это продукт растений, обладающий биорегулирующим действием на функциональные системы организма и не токсичный, который может применяться массово [33].

Терапевтическое действие эфирных масел заключается не только в проявлении выраженной противомикробной активности, они также являются превосходными иммуномодуляторами. Отсутствие или дефицит растительных ароматических веществ в атмосфере может приводить к иммунодефицитным состояниям [8].

Лечение природными маслами удобно тем, что их легко смешивать и наносить на воспаленный участок. Они быстро всасываются, помогают укреплению стенок сосудов, улучшают кровообращение, избавляют от боли, зуда, устраняют инфекцию, подтягивают выпадающие ткани.

В зависимости от своих свойств помогают справиться с геморроем и облегчить симптомы обострения болезни. Повышенная концентрация веществ помогает укрепить сосуды, нормализовать кровоток в поврежденных тканях, снять отек и предотвратить тромбоз и воспаление геморроидальных узлов [8].

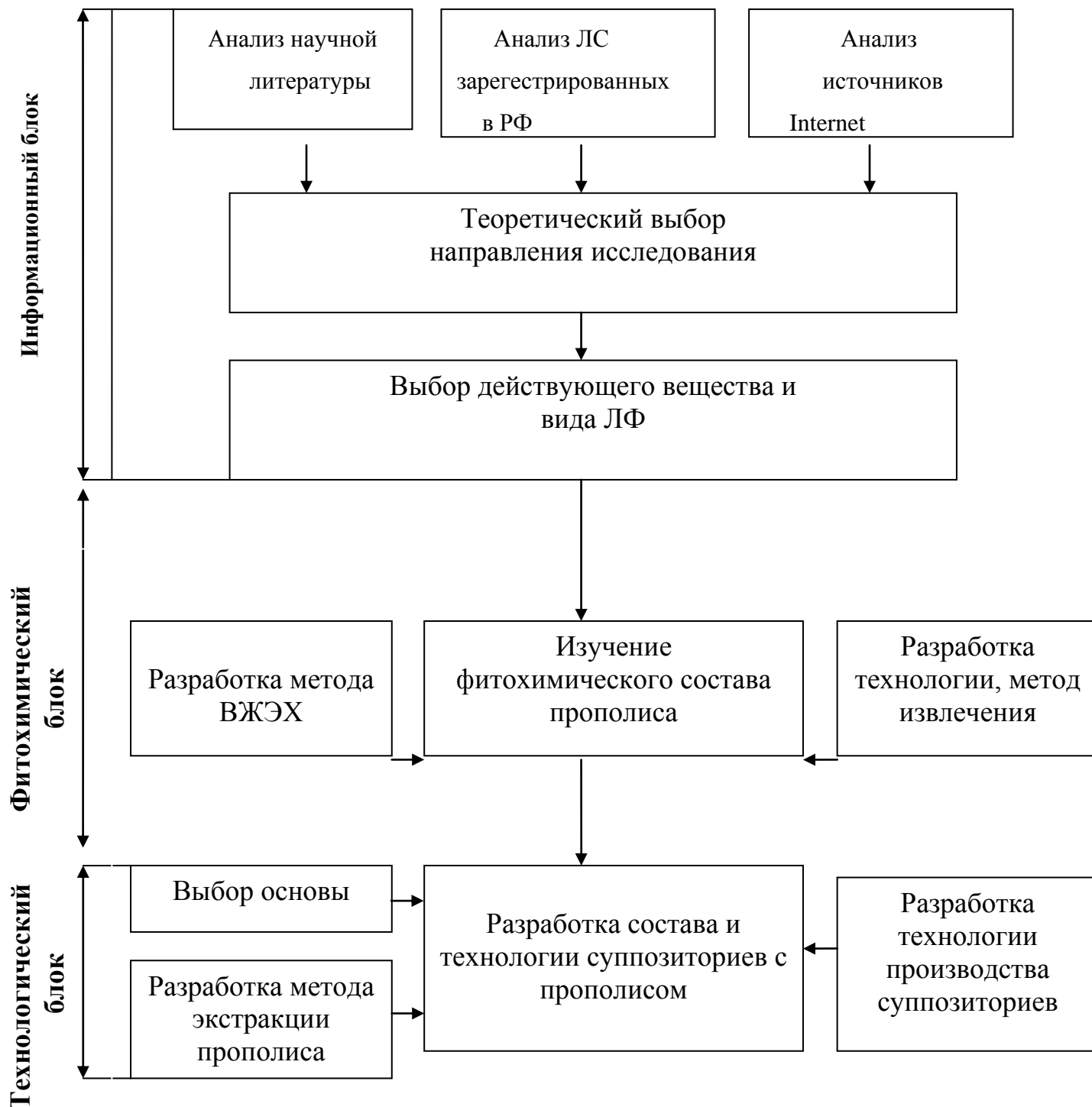
### **Выводы по обзору литературы**

Изученные данные по концепции лечения проктологических заболеваний свидетельствуют, что данная патология проявляется совокупностью процессов, которые протекают одновременно. Первые 4 места занимают геморрой (43%), проктит и проктосигмоидит (17%), анальная трещина (10%) и опухоли толстой кишки, в том числе, рак прямой кишки (9,2%).

Основываясь на имеющихся литературных данных, можно сделать вывод, что эфирные масла перспективные лечебно-профилактические средства для лечения и профилактики геморроя. На Российском фармацевтическом рынке зарегистрированы суппозитории с экстрактами и вытяжками из лекарственных растений. Суппозитории с эфирными маслами не зарегистрированы, что подтверждает актуальность исследования.

Установлено что, прополис является перспективным сырьем природного происхождения для лечения проктологических заболеваний в форме ректальных суппозиториях, которые будут обладать анестезирующим действием, снимать отек, зуд и жжение, заживлять трещины и ранки, останавливать кровотечение, препятствовать инфицированию.

Дизайн исследования по разработке суппозитория с облепиховым маслом и прополисом представлен на рисунке 5.



**Рис. 5. Дизайн исследования по разработке суппозитория с облепиховым маслом и прополисом**

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материалы**

#### **2.1.1. Действующие вещества**

В исследовании использовались действующие и вспомогательные вещества.

#### **Прополис (ГОСТ 28886-90)**

По внешнему виду представляет собой комки, крошки или брикеты. По цвету темно-зеленый, бурый или серый с зеленоватым, желтым или коричневым оттенком. Имеет характерный смолистый (смесь запахов меда, душистых трав, хвой, тополя).

#### **Масло облепихи (ТУ 9141-014-48025819-14)**

Масло облепихи получают из ее плодов. Оно представляет собой масляный раствор, имеющий оранжево-красный цвет, особый вкус и характерный аромат. Благодаря набору ценнейших витаминов и микроэлементов данное масло применяют в качестве наружного и внутреннего средства, поскольку обладает биостимулирующими, восстанавливающими, противовоспалительными, противомикробными свойствами. Кроме того, оно является прекрасным источником восполнения нехватки витаминов в нашем организме. Как и плоды облепихи, в состав облепихового масла входят жизненно важные для нашего организма биологически активные вещества, среди которых аскорбиновая кислота (витамин С), витамины В1, В2, А, Е, К, Р, биофлавоноиды, фолиевая кислота, а также кремний, титан, железо, магний и некоторые другие полезные вещества. Приобрести облепиховое масло можно в любой аптечной сети [28].

Одним из важнейших свойств данного масла считается баланс между присутствующими в его составе витаминами и микроэлементами, а также взаимное усиление их действия (или по-научному синергизм). Помимо того оно благотворно сказывается на работе всей пищеварительной системы: стимулирует выработку поджелудочной железой ферментов, способствует

понижению уровня кислотности желудка, оказывает заживляющее воздействие на язвы, нормализует работу всего кишечника. Также масло облепихи входит в состав комплексного лечения геморроя [8,28].

### **Эфирные масла.**

Под эфирными маслами следует понимать смеси летучих душистых веществ, которые выделяют из различных частей растений (корней, древесины, смолы, семян, коры, плодов, листьев и цветов). Важно заметить, что чем моложе растение, тем больше оно содержит эфирных масел. Они представляют собой прозрачные или немного окрашенные жидкости с характерным ароматом и концентрированным вкусом, отличающиеся способностью быстро улетучиваться [8]. Описание и состав представлены в табл. 2

**Таблица 2**

#### **Описание и состав эфирных масел, использовавшихся в исследовании**

Название	ГОСТ	Основной состав
Масло можжевельника	ТУ 9151-001-77499056-2005	d-а-пинен, кадинен, камфен, а-терпинен, а-фелландрен, дипентен, сабинен, терпинеол, борнеол, изоборнеол, цидрол
Масло чайного дерева	ТУ9151-003-2015	Монотерпены (до 50 %), дитерпены (до 40 %) и цинеол (до 15%), в состав масла чайного дерева входят несколько соединений, которые в природе практически не встречаются: виридифлорен (до 1 %), В-

		терпинеол (0,24%), L-терпинеол(следы) и аллигексаноат (следы)
Льняное масло	ГОСТ 5791-81	Макро- и микроэлементы, витамины (К, А, Е, В, F), лигнин, насыщенные и полиненасыщенные кислоты Омега-3, Омега-6 и Омега-9.
Масло кедра	ГОСТ 21314-75	Витаминный комплекс (А, С, Е, D, витамины В-группы, F, Р); микроэлементы (йод, железо, магний, медь, марганец, фосфор, калий, натрий, цинк и пр.); фосфолипиды, сульфолипиды, гликолипиды; фитостерины; полиненасыщенные и мононасыщенные жирные кислоты
Масло пихтовое	ОСТ 13-221-86	Витамин Е, мирцен, каротин, дубильные вещества, деканаль, токоферолы, витамин С, каротиноиды

## **2.1.2. Вспомогательные вещества**

### **Твердый жир (ОСТ 18-197-8)**

Смесь моно- ди-, триглицеридов жирных кислот, получаемых этерификацией жирных кислот природного происхождения глицерином или переэтерификацией природных жиров. Воскообразная масса белого или почти белого цвета. При нагревании до температуры 45°C плавится с получением бесцветной или слабо-желтоватой жидкости. Практически не растворяется в воде, легко растворяется в эфире, мало растворим в этаноле [24].

T пл 34-37°C. Кисл. число не больше 0,3, гидроксильное число не больше 20, йодное число не больше 3,0, перекисное число не больше 3,0.

**Витепсол W35 (НД 42-9584-88)** - имеющая различные модификации, представляет собой смесь триглицеридов естественных насыщенных жирных кислот (главным образом лауриновой, как правило, с содержанием до 1 % эфира ненасыщенной природной кислоты и многоатомного спирта). Основы группы витепсол совместимы с подавляющей частью современных лекарственных веществ и характеризуются высокой стабильностью в процессе хранения и фармакологической индифферентностью. При комнатной температуре — это белая твердая, хрупкая, легко плавящаяся при температуре тела масса без вкуса и запаха. Основа витепсол используется для приготовления суппозиторий современными способами, в частности методом выливания. Легко растворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Витепсол совместим с подавляющим большинством лекарственных веществ и быстро их высвобождает. Легко плавится и застывает, легко выливается. Фармакологически индифферентна. Стабилен в процессе хранения. Температура плавления колеблется в зависимости от марки от 33 до 39—41 °C. Витепсол используется для приготовления суппозиторий современными способами (методом выливания) [24].

## **Спирт этиловый (ГФ XIII, ГОСТ)**

Этанол  $C_2H_6O$  - прозрачная бесцветная подвижная летучая жидкость с характерным спиртовым запахом. Кипит при  $78^\circ$ . Легко воспламеняется, горит синеватым слабо светящимся бездымным пламенем.

Растворимость. Смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином.

### **2.2. Методы исследования**

Суппозитории – твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела [1].

*Внешний вид.* Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

*Температуру плавления суппозиториев определяют согласно ГФ XIII ОФС.1.2.1.0011.15, методом каплепадения.* Температура плавления суппозиториев не должна превышать  $37^\circ C$ .

*Время полной деформации суппозиториев* определяют согласно ГФ XIII статья «Суппозитории». Время полной деформации должно быть не более 15 минут.

*Однородность дозирования* позволяет провести контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы. Результаты этого испытания позволяют количественно оценить показатели, характеризующие разброс в содержании действующего вещества по отдельно взятым единицам испытуемого дозированного препарата.



### 2.3. Оборудование

Хроматографическое разделение спиртовых извлечений прополиса выполняли на жидкостном хроматографе «*Agilent Technologies 1200 Infinity*» автоматическим пробоотборником *Agilent 1200*, вакуумным микродегазатором, градиентным насосом и термостатом. Регистрацию спектров поглощения осуществляли с помощью диодно-матричного детектора серии *Agilent 1200*, период сканирования – 2 нм.

Обработку спектров и хроматограмм проводили помощью программного обеспечения «*Agilent ChemStation*».

Эффективность колонки устанавливали путём вычисления числа теоретических тарелок  $N$  по формуле 1.

$$N = 5,545 \times \left( \frac{t_r}{\mu_{0,5}} \right)^2 \quad (1)$$

где  $t$  – время удерживания определяемого вещества мм;

$\mu_{0,5}$  – ширина на половине высоты пика, мм.

Оптимальный критерий эффективности колонки – не менее 5000 [6].

Эффективность разделения сопредельных пиков определяли путём расчёта коэффициента разделения  $R_s$  по формуле 2, значение которого согласно Европейской Фармакопее должен быть не менее 1,5:

$$R_s = \frac{\Delta l}{\mu_{0,5(1)} + \mu_{0,5(2)}} \quad (2)$$

где  $\Delta l$  – расстояние между вершинами двух соседних пиков мм;

$\mu_{0,5(1)}, \mu_{0,5(2)}$  – ширина на половине высоты пиков двух компонентов мм.

Форму хроматографического пика, определяли путём расчёта коэффициента асимметрии пика ( $T_f$ ) по формуле 3, оптимальное значение которого – менее 2.

$$T_f = \frac{\mu_{0,05}}{2 \times f} \quad (3)$$

где  $\mu_{0,05}$  – ширина пика на высоте 5,0% от базовой линии (мм);

$f$  – расстояние от начала пика на высоте 5,0% от базовой линии до перпендикуляра, проведенного из его вершины (мм).

Подвижная фаза: 1,0%-ный водный раствор кислоты муравьиной (А) – спирт этиловый 95%-ный (Б);

колонка стальная: *Ascentisexpress*C<sub>18</sub> 2,7μм × 100 мм × 4,6мм.

Скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин;

температура термостата +35 °С;

объем вводимой пробы 1 μл.

Для разделения гидроксикоричных кислот использовался градиентный режим элюирования, поскольку присутствие в их молекулах аналогичных структурных фрагментов, обуславливающих сходную полярность, не позволяет адекватно разделять их в изократическом режиме элюирования.

Условия градиентного элюирования полифенолов, в том числе гидроксикоричных кислот использованы также для изучения прополиса и приведены в таблице 3.

**Таблица 3**

**Условия градиентного элюирования гидроксикоричных кислот  
прополиса**

Время, мин	А,%	Б,%
0	90	10
10	80	20
20	70	30
30	50	50
40	10	90

Определение вязкости проводили на вискозиметре ротационном.

Конструкция измерителей данного типа представляет собой цилиндр, внутрь которого помещена сфера. Внутренняя сфера движется с определенной скоростью за счет подключенного электропривода. Между цилиндром и сферой остается пространство, которое заполняется исследуемой жидкостью. При этом сопротивление движению сферы изменяется. В данных приборах измеряется именно зависимость сопротивления жидкости и скорости вращения. Эти параметры и фиксируются в результате испытания. Внутри цилиндра не всегда находится сфера. Она может быть заменена диском, конусом, пластиной или еще одним цилиндром. Расстояние между наружным и внутренним телом составляет несколько миллиметров, чтобы создавалась сила трения. Значение сопротивления определяется датчиками. Чем больше их установлено, тем точнее будет значение. Вискозиметр ротационный подходит для жидкостей, коэффициент вязкости которых находится в пределах от тысячи до миллионов Па\*с. Скорость вращения внутреннего тела играет важную роль. От нее зависит точность измерения. Чем меньше скорость, тем точнее измерение. Приборы с минимальной скоростью углового вращения очень точны [22].

Для выполнения работы было использовано вспомогательное оборудование, представленное в таблице 4.

**Таблица 4.**

**Вспомогательное оборудование, использованное в исследовании**

№ п/п	Наименование	Назначение
1	Водяная баня	Расплавление основы
2	Мешалка	Равномерное смешивание основы с действующим веществом
3	Мешалка магнитная с	

	подогревом	
4	Ступки фармацевтические № 6, № 7	Для смешивания основы
5	Посуда лабораторная	Для приготовления суппозиторной массы
6	Весы электронные Sartorius LA220S	Для отвешивания действующих и вспомогательных веществ
7	Весы электронные ЛВ120-А	
8	Вязкозиметр ротационный	Определение вязкости основы
9	Жидкостный хроматограф <i>AgilentTechnologies 1200</i> <i>Infinity»</i>	Хроматографическое разделение спиртовых извлечений прополиса

## ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

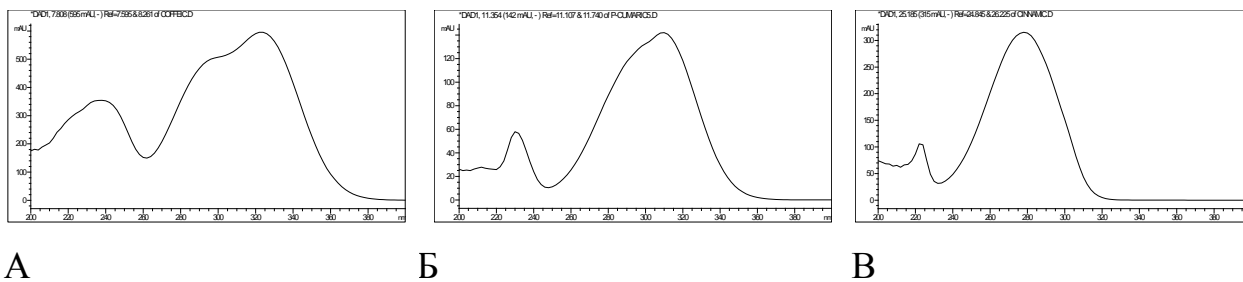
### 3.1. Изучение химического состава прополиса

В соответствии с дизайном исследования на первом этапе технологического блока был определен компонентный состав прополиса, в соответствии с разделом 2.2.

Поскольку состав гидроксикоричных кислот прополиса в разных литературных источниках существенно варьирует, а также остаётся открытым вопрос по какой группе веществ стандартизовать данный объект, то **целью** настоящего исследования явилась объективная сравнительная оценка состава гидроксикоричных кислот в различных образцах прополиса для установления возможности его адекватной стандартизации по указанной группе веществ.

Идентификацию гидроксикоричных кислот проводили по идентичности времени удерживания испытуемых компонентов, с веществами-свидетелями, зарегистрированных в сходных условиях эксперимента и по итогам диодно-матричной детекции. В указанных выше условиях хроматографирования СО кислоты кофейной имеет время удерживания  $t_r \sim 7,4$  мин, кислоты феруловой  $t_r \sim 11,8$  мин, изоферуловой  $\sim 13,28$ , кислоты *транс-пара*-кумаровой 11,3 мин, 3,4-диметил-кофейной – 17,6 мин, кислоты коричной  $\sim 25,18$  мин.

Для решения вопроса о выборе длине волны детектирования были изучены профили УФ-спектров искомым гидроксикоричных кислот, приведённые на рис.6.



**Рис. 6. УФ-спектры стандартных образцов некоторых гидроксикоричных кислот**

**А – кислоты кофейной; Б – кислоты *транс-пара*-кумаровой; В – кислоты коричной**

На рисунке 6 видно, что *транс-пара*-кумаровая кислота характеризуется присутствием двух максимумов поглощения при длинах волн 230 и 310 нм, причём максимум при 310 нм имеет большую интенсивность и специфичность. Кофейная кислота и её производные имеют практически одинаковые профили УФ-спектров, максимумы наблюдаются при длинах волн 237 и 325 нм, последний более интенсивный. Кислота коричная поглощает при длинах волн 223 и 278 нм. Опираясь на полученные данные, в качестве аналитических длин волн использовали 310 нм для *транс-пара*-кумаровой, 325 нм для производных кофейной кислоты и 280 нм для коричной кислоты.

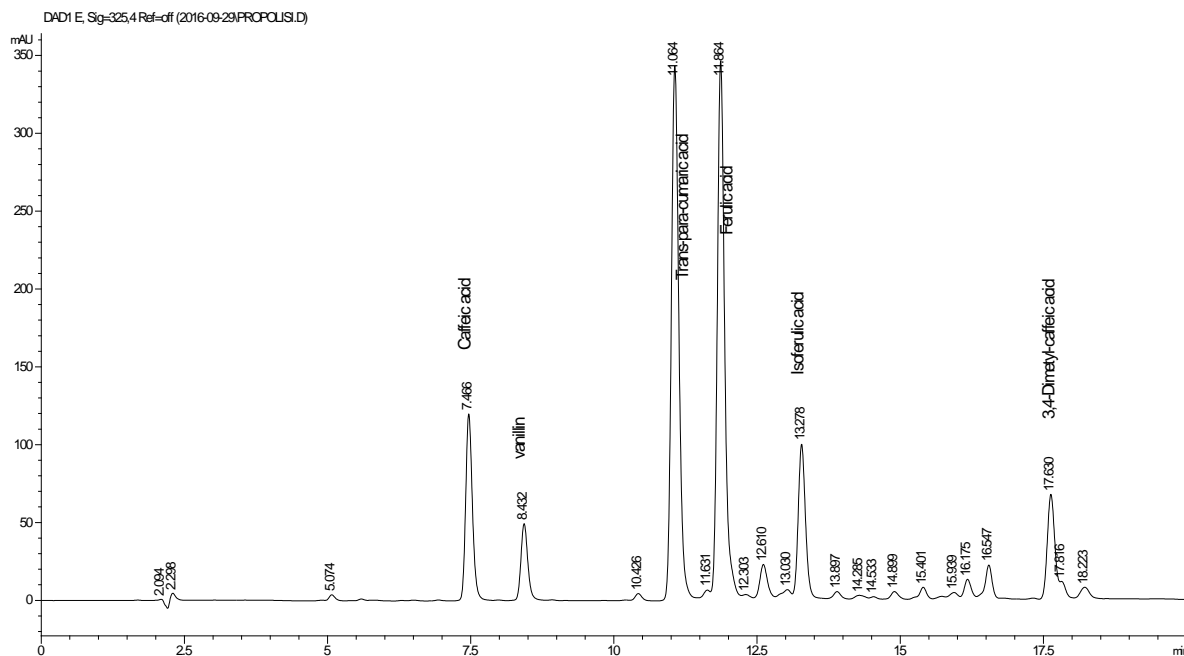
Относительное содержание индивидуальных компонентов рассчитывали методом внутренней нормализации, по отношению площади хроматографического пика отдельного компонента к сумме площадей всех пиков зарегистрированных оксикоричных кислот согласно формуле 1:

$$X_i = \frac{S_i \times 100}{\sum S} \quad (1)$$

где  $S_i$  – среднее значение площади пика компонента на хроматограммах суммы;

$\sum S$  – среднее значение суммы всех площадей пиков на хроматограммах.

Хроматограмма разделения спиртового извлечения из прополиса представлена на рис. 7.



**Рис. 7. Хроматограмма 80%-ного спиртового извлечения из прополиса (детектор диодно-матричный  $\lambda_{\max}$  – 325nm)**

Как видно на приведённом рисунке 7, все компоненты, присутствующие на хроматограмме, разделяются по базовой линии, что свидетельствует о хорошей селективности использованных хроматографических условий.

Результаты расчёта параметров пригодности применённой хроматографической системы приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Показатели пригодности хроматографической системы  
для определения оксикоричных кислот в прополисе**

$t_R$	N	S, mAU средняя	$R_s$	$T_f$	$W_b$	Идентифицированный компонент
7,466	20506	867	12,32	0,8	0,1227	Кислота кофейная
11,064	37928	5732	3,05	0,84	0,1393	Кислота <i>транс-пара</i> -кумаровая
11,864	44773	3317	1,22	0,79	0,1320	Кислота феруловая
13,278	54958	412	1,19	0,84	0,1333	Кислота изоферуловая
17,630	96895	400	1,84	1,01	0,1333	3,4-диметил-кофейная кислота
24,634	135041	224	2,18	1,1	0,1578	Кислота коричная

$t_R$ – абсолютное время удерживания, N– число теоретических тарелок, S, mAU средняя – средняя площадь хроматографического пика на хроматограмме,  $R_s$  – коэффициент разделения пиков,  $T_f$ – коэффициент асимметрии,  $W_b$ – ширина пика на базовой линии.

Представленные в таблице 5 результаты расчёта критериев пригодности ( $N > 5000$ ,  $R_s > 1,5$ ,  $T_f < 2$ ) в общем, соответствуют реферируемым значениям. Следовательно, можно утверждать, что применённая хроматографическая система может быть признана подходящей для определения оксикоричных кислот в прополисе.

В хроматографическом поведении гидроксикоричных кислот можно отметить ряд закономерностей. Поскольку гидроксикоричные кислоты, соединения достаточно полярные, то на привитых неполярных стационарных фазах имеют высокую подвижность по сравнению с другими фенольными соединениями вследствие ограниченного проникновения внутрь гидрофобной фазы среды. Однако, различные заместители оказывает заметное влияние на их подвижность. Так, самой подвижной является кофейная кислота, содержащая две полярные гидроксильные группы. У *транс-пара*-кумаровой кислоты на одну гидроксильную группу меньше, что

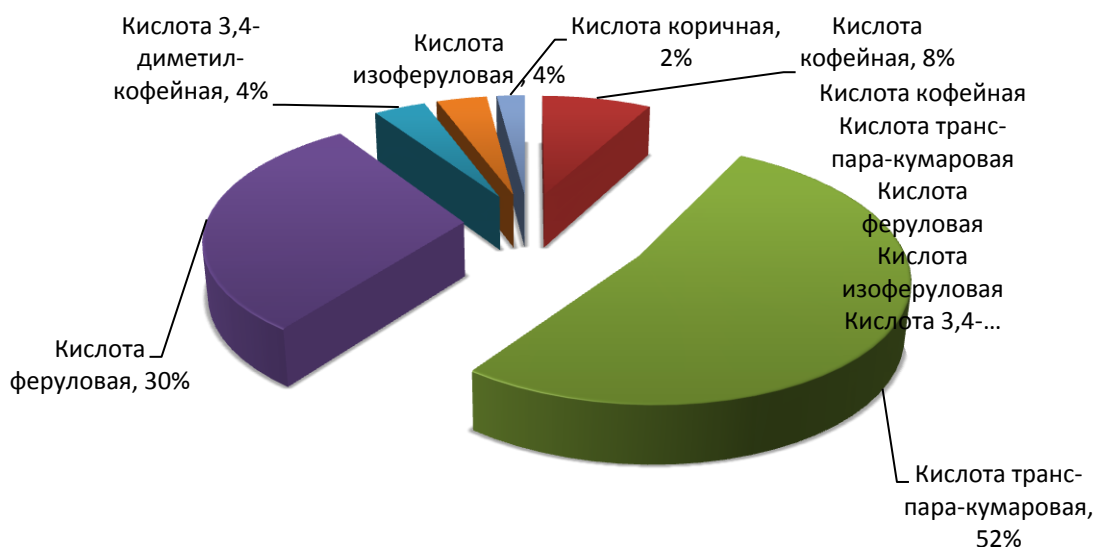


снижает её полярность, тормозя, таким образом, подвижность. Метоксилирование значительно уменьшает подвижность, так как снижается полярность молекулы. Поэтому феруловая, изоферуловая и особенно 3,4-диметилкофейная кислоты обладают наименьшей подвижностью.

Исследованные опытные образцы прополиса показали идентичный состав оксикоричных кислот. Во всех образцах присутствовали *транс-пара*-кумаровая, феруловая, изоферуловая, кофейная, 3,4-диметил-кофейная и коричневая кислоты в разных соотношениях.

Используя полученные в ходе хроматографирования площади пиков компонентов гидроксикоричных кислот (таблица 5), методом внутренней нормализации удалось рассчитать удельный вес каждого из компонентов внутри указанной группы.

Процентное распределение гидроксикоричных кислот внутри группы представлено на рис.8.



**Рис. 8. Процентное распределение гидроксикоричных кислот в прополисе внутри группы**

Данные, представленные на рисунке 8, показывают, что в прополисе из группы гидроксикоричных кислот наибольшее содержание приходится на *транс-пара*-кумаровую, феруловую и кофейную кислоты.

Для количественного определения оксикоричных кислот в прополисе использован метод абсолютной градуировки [22]. При этом оценивали содержание доминирующих оксикоричных кислот: *транс-пара*-кумаровой, феруловой и кофейной. Для этого, заранее были построены калибровочные кривые, приготовленные из градуировочных растворов стандартных образцов кофейной, феруловой и *транс-пара*-кумаровой кислот.

Приготовление растворов стандартных образцов кислот феруловой, кофейной и *транс-пара*-кумаровой.

Для построения градуировочных графиков по 0,025 г (аналитическая навеска) кислот *транс-пара*-кумаровой (CAS№ 501-98-4, 99,7 %; *Sigma-Aldrich*), кофейной (CAS № 331-39-5, 99,0%; *Dr. Ehrenstorfer GmbH*), феруловой (CAS1135-24-6, *Acros* 99,0%) переносили в мерные колбы объёмом 25 мл, прибавляли по 20 мл спирта этилового 95%-ного, встряхивали до полного растворения и доводили до метки указанным растворителем (раствор А).

Из полученного раствора А далее готовили серию калибровочных растворов, состоящую из 6 образцов. Для этого в каждую из 6 мерных колб вместимостью 25 мл пипеткой переносили раствор А в объёмах: 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0, мл, содержимое колб тщательно перемешивали и доводили спиртом этиловым 95%-ным до метки (растворы Б).

Затем в хроматограф вкалывали по 1  $\mu$ л приготовленных градуировочных растворов, в том числе раствор А и отмечали их площади пиков. Полученные результаты переводили в графическую форму путём построения градуировочного графика зависимости площади пика (S) от количества вколотого вещества (С%). Таким образом, диапазон концентраций калибровочных растворов составил 0,002 – 0,1%.

В указанном диапазоне концентраций калибровочные зависимости во всех трёх случаях имели прямолинейную зависимость, уравнения регрессии имели вид: кислота *транс-пара*-кумаровая –  $y = 81807x - 34,936$  ( $R^2 = 1$ ); кислота кофейная –  $y = 58224x$  ( $R^2 = 1$ ); кислота феруловая –  $y = 91745x - 1320$  ( $R^2 = 0,993$ ), где  $x$  – концентрация соответствующей кислоты в %,  $y$  – площадь хроматографического пика,  $R^2$  – коэффициент корреляции.

Результаты расчёта содержания гидроксикоричных кислот в прополисе разных опытных образцов представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Содержание гидроксикоричных кислот в лабораторных образцах прополиса**

№ опытного образца прополиса	1	2	3	4	5	6
Содержание, % кислоты <i>транс-пара</i> -кумаровой	1,60	1,43	1,546	2,1	1,81	1,76
Содержание, % кислоты феруловой	1,16	0,93	1,08	1,60	1,30	1,30
Содержание, % кислоты кофейной	0,352	0,193	0,40	0,44	0,364	0,41

Данные, представленные в таблице 6 свидетельствуют, что содержание кислоты *транс-пара*-кумаровой в опытных образцах прополиса находилось в диапазоне 1,43 – 2,1%; кислоты феруловой – 0,93 – 1,6%; кислоты кофейной – 0,193 – 0,44%.

В ходе проведённых исследований, установлено, что состав изученных образцов прополиса характеризуется достаточно стабильным, однотипным набором гидроксикоричных кислот, включающих: *пара-транс*-кумаровую, феруловую, кофейную, изоферуловую, 3,4-диметил-кофейную и коричную

кислоты. Все компоненты хорошо разделяются в условиях градиентного режима хроматографирования. Доминирующими компонентами прополиса являются *пара-транс*-кумаровая, феруловая и кофейная кислоты, занимающие в среднем около 90% всей суммы гидроксикоричных кислот. Методом абсолютной градуировки удалось оценить количественное содержание каждого из доминирующих компонентов, при этом установлено, что наибольшее содержание приходится на *транс-пара*-кумаровую кислоту. Воспроизводимый состав гидроксикоричных кислот в прополисе, их хорошее хроматографическое поведение в условиях ОФ ВЭЖХ, позволяют рекомендовать стандартизовать прополис по какому-либо из доминирующих компонентов данной группы соединений. Таким образом препараты прополиса дают противовоспалительное, антибактериальное, дезинфицирующее действия.

### 3.2. Изучение физико-химических и реологических свойств основы

Твердый жир - плотная масса белого или белого с кремовым оттенком цвета. Температура плавления 36,8°C. Твердый жир типа А содержит твердого жира кондитерского 100%.

Твердый жир типа В содержит 95-99% твердого жира кондитерского с добавлением 1-5% моноглицеридов кислоты стеариновой (эмульгатор Т-1 или № 1). Твердый жир типа А рекомендуется для изготовления суппозиторий, содержащих липофильные лекарственные средства (масла, масляные растворы), а также порошкообразные лекарственные вещества (до 15%) [26].

Твердый жир типа В рекомендуется для изготовления суппозиторий, содержащих водо- и жирорастворимые вещества, а также экстракты жидкие. Суппозитории для детей рекомендуется готовить на основе твердого жира А, не содержащего эмульгатор [19].

Витепсол (Witepsol), представляет собой смесь триглицеридов естественных насыщенных жирных кислот (главным образом лауриновой, как правило, с содержанием до 1 % эфира ненасыщенной природной кислоты и многоатомного спирта). Основы группы витепсол совместимы с подавляющей частью современных лекарственных веществ и характеризуются высокой стабильностью в процессе хранения и фармакологической индифферентностью[26].

При комнатной температуре - это белая, твердая, хрупкая, легкоплавящаяся при температуре тела масса без вкуса и запаха. Основа витепсол используется для приготовления суппозиторий современными способами, в частности методом выливания [18].

**Таблица 7**

**Характеристика суппозиторных основ, использованных в  
диссертационных исследованиях**

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование основы</b>	<b>Описание</b>	<b>Показатели</b>
1	Твердый жир типа А ФС 42-3466-97	Воскообразная масса белого или почти белого цвета. При нагревании до температуры 45°С плавится с получением бесцветной или слабо-желтоватой жидкости. Практически не	Т пл 34-37°С. Кисл. число не больше 0,3, гидроксильное число не больше 20, йодное число не больше 3,0, перекисное число не больше 3,0.

		растворяется в воде, легко растворяется в эфире, мало растворим в этаноле.	
2	Витепсол W35 НД 42-9584-88	Белая, твердая, крошащаяся, легкоплавкая при температуре тела масса без вкуса и запаха.	Т пл 33,5-35,5 °С. Тзатв.32,5-34,5°С; йодное число не больше 3,0; кислотное число не больше 0,2.

### **3.3. Обоснование состава суппозиторий с экстрактом прополиса и облепиховым маслом**

На основании проведенного аналитического обзора было установлено, что для лечения заболеваний прямой кишки рационально использовать противовоспалительные и антимикробные компоненты. Кроме того, установлено, что на Российском фармацевтическом рынке отсутствуют суппозитории содержащие природные компоненты, проявляющие такое действие. Поэтому нами были разработаны составы суппозиторных масс содержащие противовоспалительные и антимикробные компоненты, представленные в таблице 8.

Таблица 8

### Характеристики суппозиторий в зависимости от их состава

№ п/п	Состав	Внешний вид
1.	Твердый жир Облепиховое масло Эфирное масло чайного дерева	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом
2.	Твердый жир Облепиховое масло Экстракт прополиса	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом
3.	Витепсол Облепиховое масло Эфирное масло сосны	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом

Критериями качества служили следующие показатели: внешний вид (цвет, твердость, однородность), температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория, подлинность, количественное содержание действующих веществ. Все показатели определяли по методикам, описанным в главе 2.

Результаты визуального контроля показали, что внешний вид суппозиторий не менялся в течение всего срока наблюдения, а суппозиторная масса оставалась однородной. Значение температуры плавления не превышало 37<sup>0</sup>С. Время полной деформации суппозиторий не превышало 15 мин. и составило 4-5мин.

Средняя масса суппозиторий оставалась стабильной.

Результаты исследования суппозиторий представлены в таблице 9.

Таблица 9

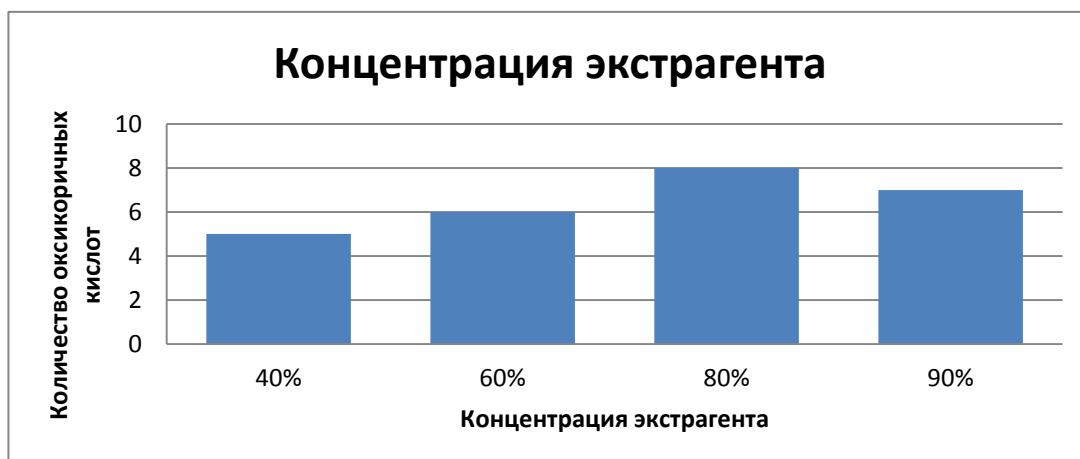
## Нормы качества суппозиториев

Показатели качества	Нормы качества	Результаты анализа суппозиториев		
		1 смесь	2 смесь	3 смесь
1. Описание	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом	Суппозитории светло-оранжевого цвета, торпедообразной формы с характерным запахом
2. Температура плавления	Не выше 37 <sup>0</sup> С	36,5 <sup>0</sup> С – соотв.	36,5 <sup>0</sup> С - соотв.	36,6 С - соотв.
3. Время полной деформации	Не более 15 минут	4 минуты - соотв.	4 минуты - соотв.	5 минут - соотв.
3. Средняя масса	2,85-3,15	2,97 - соотв.	2,99 - соотв.	3,01 - соотв.



### 3.4. Изучение процесса экстракции прополиса этиловым спиртом

Вытяжку прополиса получали методом экстракции этиловым спиртом 40, 60, 70, 80 % концентрации. Данные представлены на диаграмме рис. 9



**Рис. 9** Диаграмма получения экстракта прополиса с использованием этилового спирта различной концентрации.

Как видно из рис. 9, наибольшее количество оксикоричных кислот выделяется при экстракции 80 % этиловым спиртом. Экстракцию прополиса проводили методом мацерации в соотношении 1:10.

После этого вытяжку сгущали под вакуумом при температуре 50-60 °С.

Полученный продукт, содержащий набор оксикоричных кислот смешивали с основой, расплавленной до 60 °С. Получив однородную массу, ее выливали в формы, предварительно смазанную абрикосовым маслом. Форму ставили на 24 часа в холодильник при  $t$  5°С, после чего суппозитории извлекали и проводили органолептический контроль.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления [7].

Одним из направлений усовершенствования состава и технологии суппозиторных лекарственных форм является поиск основ, которые обеспечивают не только удобство применения, но и биодоступность лекарственных средств. В аспекте сказанного необходимо учитывать физико-химические показатели действующих веществ, предупреждать их разрушение и отрицательную взаимосвязь со вспомогательными веществами, которая может привести к изменениям фармакологических свойств лекарственного препарата.

Как показывает опыт клинического применения, именно суппозиторная основа помимо того, что выполняет функцию формообразования, еще отвечает за необходимые физико-химические свойства и активно влияет на терапевтический эффект. Поэтому обеспечение терапевтической эффективности невозможно без рационального выбора вспомогательных веществ. Наличие вспомогательных веществ является важной особенностью суппозиторий, от них в значительной степени зависит действие лекарственного препарата. Стабильность суппозиторных основ в процессе технологической обработки, хранения и применения, а также интенсивность высвобождения из основы действующего вещества обеспечивают такие свойства, как вязкость, пластичность, т.е. структурно-механические свойства. В связи с этим для каждого конкретного случая необходимо научно обосновать рациональную основу, поскольку она находится в тесном контакте как со слизистыми оболочками, так и с введенным лекарственным веществом, и потому может ускорять или замедлять процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ через биологические мембраны, оказывать содействие целенаправленному характеру их трансформации и влиять на процессы транспортировки. От свойств суппозиторной основы и вспомогательных веществ зависит скорость доставки лекарственных веществ в организм человека, возможность

проникновения их в систему кровоснабжения или в определенные слои кожи слизистой [17].

С целью эффективного лечения воспалительных процессов слизистой при геморрое, а также для улучшения регенеративных процессов в состав суппозитория решено было ввести экстракт прополиса, который обладает следующими полезными свойствами:

- Дезинфицирующие
- Антибактериальные
- Антитоксические
- Противовоспалительные
- Дермопластические
- Антиоксидантные
- Иммуномодулирующие [19].

В качестве добавки, усиливающей противовоспалительную активность в состав суппозитория решено было ввести облепиховое масло. Помимо высокой противовоспалительной активности, масло обладает также ранозаживляющим и кровоостанавливающим действием.

#### **3.4.1. Описание технологического процесса изготовления суппозитория с облепиховым маслом и экстрактом прополиса**

Особое внимание при создании нового лекарственного средства уделялось разработке технологической схемы. Схема традиционна для суппозитория, получаемых методом выливания в условиях завода. Основные этапы технологии суппозитория заключаются в подготовке лекарственных и вспомогательных веществ, приготовления густого экстракта прополиса, основы и суппозиторной массы, дозирования суппозиторной массы и формования суппозитория.

Технологическая схема получения густого экстракта прополиса представлена на рисунке 10.



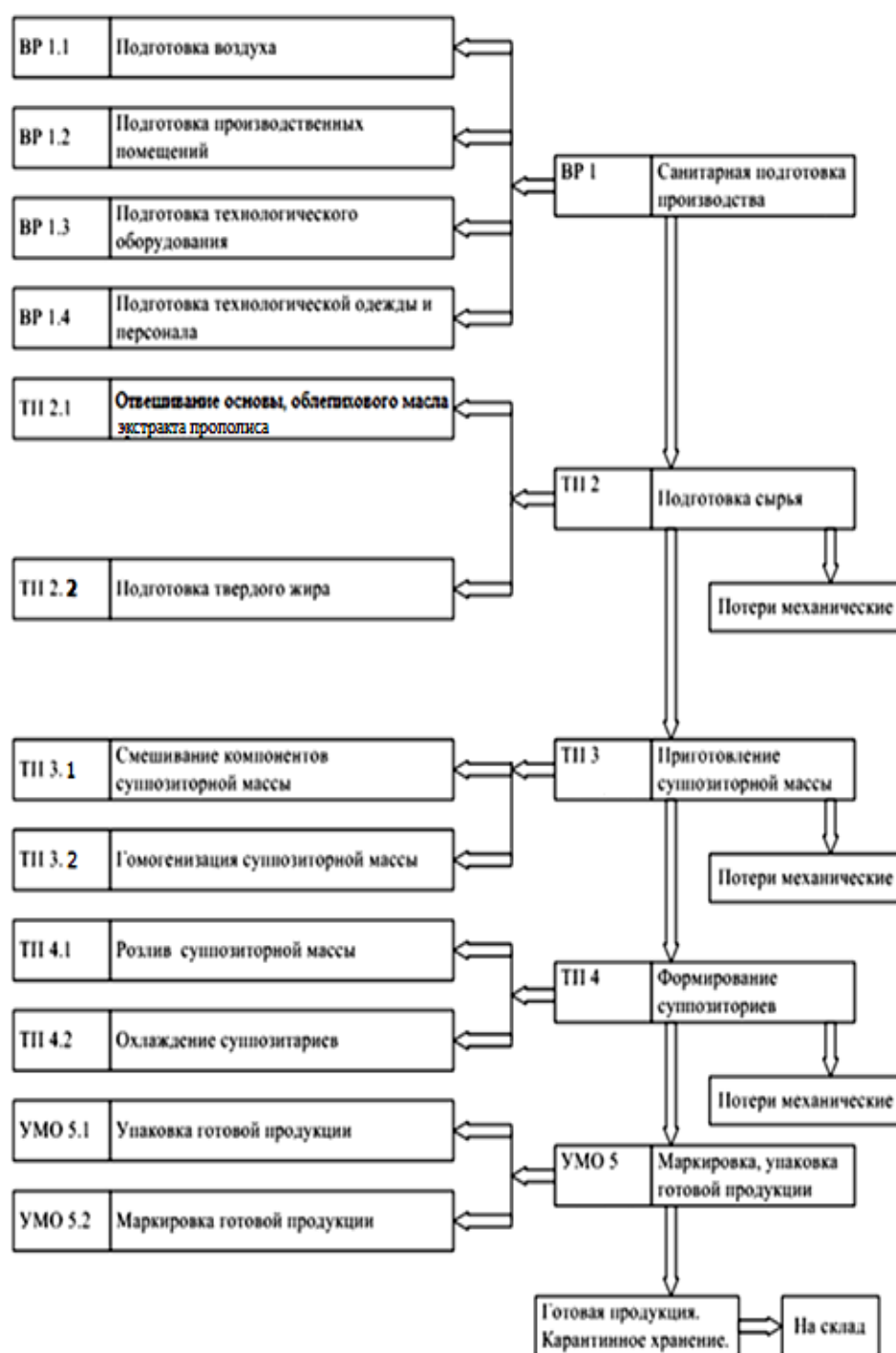
**Рис. 10** Технологическая схема получения густого экстракта прополиса

Экстракция прополиса — это извлечение из прополиса биологически активных соединений путем растворения их в воде, щелочном или органическом растворителе с последующей его отгонкой. В результате экстракции прополиса получают его экстракты: спиртовый, водный, эфирный, ацетоновый и др. Полученные экстракты применяют в различных целях, чаще в лечебных.

Спиртовая вытяжка прополиса (густой экстракт) — один из компонентов прополисного меда и прополисного молочка. Отвешенное количество прополиса помещают в емкость и заливают его 80°-этиловым спиртом — ректификатом в соотношении 1:10. Экстракцию проводят в течение 5—6 ч без доступа света, с постоянным перемешиванием при температуре смеси 29—36°С. После фильтрации нерастворенные остатки прополиса промывают исходным спиртом [33].

Из фильтрата при температуре 40°С под вакуумом отгоняют растворитель. Густой экстракт прополиса переносят в фарфоровую чашку и на водяной бане при температуре не выше 50°С) выпаривают растворитель. В результате получают темно-коричневую сиропообразную массу с приятным запахом.

Экстракты прополиса хранят при температуре не выше 35 °С, в темной стеклянной посуде, без доступа света и при минимальном воздействии кислорода.



**Рис. 11 Технологическая схема производства суппозитория с облепиховым маслом экстрактом прополиса**

### **Изложение технологического процесса**

Технологический процесс производства суппозиториев ректальных состоит из следующих стадий технологического процесса:

- ВР 1. Санитарная подготовка производства
- ТП 2. Подготовка сырья
- ТП 3. Приготовление суппозиторной массы
- ТП 4. Формирование суппозиториев
- УМО 5. Маркировка, упаковка готовой продукции

### **Стадия ВР 1. САНИТАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРОИЗВОДСТВА**

#### **ВР1.1. Подготовка воздуха**

Подготовку выполняют согласно стандартных операционных процедур.

Вентиляционный воздух должен соответствовать следующим требованиям:

- температура:  $(22 \pm 2)$  °С;
- в помещениях относительная влажность от 30 до 60 %;
- содержание живых микроорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха чистых помещений не превышает 200 КОЕ/м<sup>3</sup>;
- содержание механических частиц в функционирующем состоянии не нормируется.

Система кондиционирования должна выполнять следующие функции:

- автоматически регулировать климатические параметры (температуру и относительную влажность воздуха) для создания наиболее благоприятных условий для технологического процесса и обслуживающего персонала;

- обеспечивать соответствующую степень очистки воздуха от микроорганизмов и механических частиц;
- поддерживать в чистых помещениях положительный перепад давления от 10 до 30 Па (от 0,0001 до 0,0003 кгс/см<sup>2</sup>);

Подготовка воздуха осуществляется в центральных кондиционерных установках, в которых проводится:

- одноступенчатая или двухступенчатая фильтрация воздуха;
- рекуперация тепла с помощью контура с жидкостью;
- смешивание свежего воздуха из окружающей среды и циркулирующего воздуха;
- нагрев воздуха;
- охлаждение воздуха;
- устранение влажности воздуха;
- подача подводимого воздуха вентилятором с загнутыми назад лопатками.

Подвод в тепловом и влажностном отношении подготовленного воздуха в помещения класса чистоты D должны обеспечивать установки кондиционирования.

Система воздухоподготовки должна проходить осмотр ежемесячно, смена HEPA фильтров класса EU 13 и санация системы кондиционирования должна производиться ежегодно. Концентрацию аэрозольных частиц в воздухе чистых помещений должны проверять один раз в 12 месяцев в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001, часть 2. (КТ1).

### **ВР 1.2;1.3.Подготовка производственных помещений и оборудования.**

Оборудование моют и дезинфицируют 3% раствором перекиси водорода с последующей промывкой водой. Проверяют исправность оборудования. Ежедневно проводится влажная уборка производственных помещений. Па-



нели, стены, двери, окна, вентиляционные воздухоотводы протираются тряпкой смоченной 3% раствором перекиси водорода с добавлением 0,5% моющего средства не реже 1 раза в неделю. Для обеззараживания полов используют раствор 6% перекиси водорода. Генеральная уборка производится 1 раз в месяц.

Производственные помещения должны быть оборудованы бактерицидными лампами стационарными или переносными. Бактерицидные лампы применяют для обеззараживания воздуха производственных помещений, поверхности ограждений в помещениях (стены, пол, потолок), а также предметов (тара, оборудование и др.).

В соответствии с утвержденным графиком проводится микробиологический мониторинг санитарно-гигиенического состояния поверхностей оборудования и помещений.

#### **ВР 1.4 Подготовка технологической одежды и персонала.**

Для технологических процессов используют комплект стерильной технологической одежды (комбинезон или куртка, брюки, шапочка или колпак медицинский). Все виды работ проводятся в стерильных перчатках. Обязательно использование масок или респираторов. Каждый комплект подвергается стирке в после каждой смены, далее комплект гладится и упаковывается в стерильную упаковку.

Все лица, занятые в производстве лекарственных средств, должны пройти медицинское освидетельствование, бактериологическое обследование (приказ Минздравсоцразвития № 302н от 2011г., приказ Роспотребнадзора №402 от 20.05.2005г.). Перед началом работы персонал должен одеть спецодежду, спецобувь, обработать руки мылом, а затем дезраствором «Октениман» или «Октенидерм».

В соответствии с утвержденным графиком проводится микробиологический мониторинг санитарно-гигиенического состояния рук персонала.

К работе не допускаются

- лица, не прошедшие подготовку и аттестацию по специальности;
- лица, не прошедшие медицинское обследование в установленные сроки;
- лица, больные инфекционными заболеваниями;
- лица, имеющие повреждения кожи различной степени;
- лица, не соблюдающие правила личной гигиены;
- лица, не прошедшие санитарную подготовку к работе.

## **Стадия ТП2. ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ**

### **ТП 2.1 Отвешивание основы, облепихового масла и прополиса**

Все сырьё при производстве, должны быть одобренными ОКК и иметь статус «одобрено ОКК» и соответствующие статусные этикетки. Данные, указанные в аналитических листах и на транспортной упаковке сырья или материала должны совпадать.

До начала взвешивания проводят калибровку весов в соответствии с инструкциями по эксплуатации.

Перед загрузкой сырья проверяют статус оборудования, задействованного в процессе производства (оборудование должно быть очищено и допущено к работе), проверяют чистоту всех вспомогательных ёмкостей, сборников и мерников, используемых в работе.

На технических весах в сборники отвешивают рассчитанные количества твердого жира, облепихового масла и густого экстракта прополиса. Сборники герметично укупоривают и передают в стадию ТП3. Процесс приготовления фиксируют в протоколе производства серии.

### **ТП 2.2 Подготовка твердого жира**

Устанавливают температуру воды обогрева рубашки ёмкости 80°C.

На технических весах в сборник отвешивают рассчитанное количество твердого жира. Отвешенное количество твердого жира помещают в ёмкость

для измельчения жиров и измельчают при помощи металлического ножа. Плавление твердого жира осуществляется плавителе. Измельченный твердый жир через верхний загрузочный люк плавителя загружают в резервуар, затем крышку закрывают. Расплавление жира проводят при периодическом перемешивании, контроль агрегатного состояния сырья проводят визуально. После полного расплавления основы переводят в режим термостатирования на 120 минут при температуре воды обогрева рубашки 40-50°C, по истечении указанного времени водяную рубашку переводят в режим охлаждения, установив температуру воды в рубашке  $16\pm 1^\circ\text{C}$  и при периодическом помешивании проводят охлаждение расплава твердого жира до  $35\pm 5^\circ\text{C}$ . После достижения температуры полупродукта  $35\pm 5^\circ\text{C}$  производят выгрузку полупродукта в сборник. После загрузки ёмкости с расплавом твердого жира укупоривают и передают на следующую стадию.

## **Стадия ТПЗ. ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУППОЗИТОРНОЙ МАССЫ**

### **ТПЗ.1. Смешивание компонентов суппозиторной массы**

При выключенном приводе перемешивающего устройства загружают в резервуар компоненты, переданный со стадии ТП 2.1. и расплав суппозиторной основы из сборника, переданной со стадии ТП 2.2. Затем крышку резервуара закрывают. Включают перемешивающее устройство резервуара на 150 об/мин и перемешивают все компоненты суппозиторной массы.

### **ТП 3.2 Гомогенизация суппозиторной массы**

Для достижения однородности суппозиторной массы к реактору подключен роторно-пульсационный аппарат (РПА), который сочетает в себе принципы работы диспергатора, гомогенизатора и центробежного насоса.

По истечении времени перемешивания суппозиторная масса передается на дозирующие устройства.

## **Стадия ТП 4. ФОРМИРОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ**

### **ТП 4.1 Розлив суппозиторной массы**

В формовочные блоки устанавливают рулоны с маркированной и немаркированной пленкой для изготовления упаковок ячейковых контурных. Формовочные блоки включают и начинают процесс формования упаковок ячейковых контурных для розлива суппозиторной массы. Сформованные упаковки в виде ленты с раздутыми ячейками автоматически поступают в наполняющие узлы. После прохождения дозирующих узлов ленту с ячейками заправляют в блоки охлаждения и через 10 минут начинают дозирование суппозиторной массы в подготовленные ячейки. Включают дозирующие устройства, суппозиторная масса поступает в дозаторы.

### **ТП 4.2 Охлаждение суппозиторииев**

Заполненные суппозиторной массой ячейки помещают в холодильный блок, где происходит застывание суппозиторной массы при температуре 10-16°C в течение 20 мин.

После охлаждения лента с суппозиториями запаивается, верхний край ленты сваривается и методом тиснения наносится утвержденный номер серии и срок годности продукта.

После прохождения процесса отбраковки суппозитории собирают в контейнеры и передают на следующую стадию.

Суппозитории отбраковывают при наличии таких дефектов:

- Недостаточная наполненность ячейки;
- Наличие грязи на поверхности контурной упаковки;
- Нарушение герметичности упаковки;
- Деформированная пленка.

Некондиционные упаковки относят к потерям. Кондиционные суппозитории собирают в сборник, прикрепляют этикетку с наименованием конечной продукции, номером серии, датой изготовления, количеством и передают на следующую стадию.

## **УМО 5. Маркировка, упаковка готовой продукции**

### **УМО 5.1. Упаковка готовой продукции**

Готовые суппозитории пакуют в маркированные соответственно нормативной документации пачки по 10 штук. В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш. Пачки упаковывают в групповую (транспортную) упаковку на упаковочном столе. На каждую единицу транспортной упаковки наклеивают по две транспортных этикетки с наименованием препарата, номера серии, срока годности и количества потребительских упаковок в коробе.

В конце процесса упаковки подсчитывают полученное количество единиц готовой продукции в потребительской таре и количество единиц транспортной тары.

### **УМО 5.2 Маркировка готовой продукции**

На пачке и этикетке групповой упаковки указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак, юридический адрес и тел/факс, электронный адрес корпоративного сайта, название препарата, лекарственная форма на русском и латинском языках, количество суппозитория в упаковке, состав, способ применения, условия хранения, предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Не использовать по истечении срока годности», номер Серии, срок годности, штрих-код, дата изготовления.

На пачке дополнительно указывают условия отпуска, знак соответствия. На этикетке групповой упаковки указывают количество упаковок.

### 3.4.2. Описание технологического процесса изготовления суппозиториев с облепиховым маслом, эфирным маслом чайного дерева и экстрактом прополиса

Рис. 12

#### Технологическая схема производства суппозиториев с облепиховым маслом, экстрактом прополиса и эфирного масла



Технологический процесс производства суппозиториев ректальных состоит из следующих стадий технологического процесса:

ВР 1. Санитарная подготовка производства

ТП 2. Подготовка сырья

ТП 3. Приготовление суппозиторной массы

ТП 4. Формирование суппозиториев

УМО 5. Маркировка, упаковка готовой продукции

## **Стадия ТП2. ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ**

### **ТП 2.1 Отвешивание основы, облепихового масла, экстракта прополиса и эфирного масла**

Все сырьё при производстве, должны быть одобренными ОКК и иметь статус «одобрено ОКК» и соответствующие статусные этикетки. Данные, указанные в аналитических листах и на транспортной упаковке сырья или материала должны совпадать.

До начала взвешивания проводят калибровку весов в соответствии с инструкциями по эксплуатации.

Перед загрузкой сырья проверяют статус оборудования, задействованного в процессе производства (оборудование должно быть очищено и допущено к работе), проверяют чистоту всех вспомогательных ёмкостей, сборников и мерников, используемых в работе.

На технических весах в сборники отвешивают рассчитанные количества твёрдого жира, облепихового масла, густого экстракта прополиса и эфирного масла чайного дерева. Сборники герметично укупоривают и передают в стадию ТП3. Процесс приготовления фиксируют в протоколе производства серии.

## **ТП 2.2 Подготовка твердого жира**

Подготовку твердого жира осуществляют так же, как и в разделе 3.4.1.

## **Стадия ТП3. ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУППОЗИТОРНОЙ МАССЫ**

### **ТП3.1.Смешивание компонентов суппозиторной массы**

При выключенном приводе перемешивающего устройства загружают в резервуароблепиховое масло и густой экстракт прополиса, переданный со стадии ТП 2.1. и расплав суппозиторной основы из сборника, переданной со стадии ТП 2.2. Затем крышку резервуара закрывают. Включают перемешивающее устройство резервуара на 150 об/мин и перемешивают все компоненты суппозиторной массы, постепенно добавляя эфирное масло чайного дерева.

Стадии ТП 4, УМО 5 проводят согласно разделу 3.4.1.



### Выводы к главе 3

1. В ходе проведённых исследований, установлено, что состав изученных образцов прополиса характеризуется достаточно стабильным, однотипным набором гидроксикоричных кислот, включающих: *пара-транс*-кумаровую, феруловую, кофейную, изоферуловую, 3,4-диметил-кофейную и коричную кислоты. Все компоненты хорошо разделяются в условиях градиентного режима хроматографирования. Доминирующими компонентами прополиса являются *пара-транс*-кумаровая, феруловая и кофейная кислоты, занимающие в среднем около 90% всей суммы гидроксикоричных кислот.

2. Методом абсолютной градуировки удалось оценить количественное содержание установлено, что наибольшее содержание приходится на *транс-пара*-кумаровую кислоту.

3. Разработана технологическая схема для суппозиторий в состав которых входит облепиховое масло и густой экстракт прополиса.

4. Разработана технологическая схема для суппозиторий в состав которых входит облепиховое масло, густой экстракт прополиса и эфирное масло чайного дерева.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изученные данные по концепции лечения проктологических заболеваний свидетельствуют, что данная патология проявляется совокупностью процессов, которые протекают одновременно. Первые 4 места занимают геморрой (43%), проктит и проктосигмоидит (17%), анальная трещина (10%) и опухоли толстой кишки, в том числе, рак прямой кишки (9,2%). По данным исследования было установлено, что чаще всего для лечения проктологических заболеваний используют 38% суппозитории, 21% мази и кремы 7%.

2. Основываясь на имеющихся литературных данных, можно сделать вывод, что эфирные масла перспективные лечебно-профилактические средства для лечения и профилактики геморроя. На Российском фармацевтическом рынке зарегистрированы суппозитории с экстрактами и вытяжками из лекарственных растений. Суппозитории с эфирными маслами не зарегистрированы, что подтверждает актуальность исследования.

3. Проведен выбор компонентов для лекарственной формы. В состав предложено вводить густой экстракт прополиса.

4. Нами была предложена технологическая схема получения густого экстракта прополиса для дальнейшего введения в суппозиторную массу совместно с облепиховым маслом.

5. Разработана технологическая схема производства густого экстракта прополиса для суппозитория, описаны технологические стадии и основные параметры процесса.

6. Разработана технологическая схема производства суппозитория имеющие в своем составе облепиховое масло и эфирные, описаны технологические стадии и основные параметры процесса.

Установлены нормы качества суппозитория с предположительным сроком хранения 9 месяцев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астраханова, М.М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности / М.М. Астраханов, В.Ф. Охотникова // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. – 2010. - № 6. – С. 9-12.
2. Воробьев Г.И. Геморрой / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный. – М.: Митра-Пресс, 2010. – 192 с.
3. В.Б. Браславский, Стандартизация сырья и препаратов тополя и прополиса/ В.Б. Браславский, В.А. Куркин// Фармация 2009. Т.57,
4. Георгиева-Андреева Мариела, Енчев С. Исследование антимикробного действия эфирных масел чайного дерева, шалфея и эвкалипта на гриб ALTERNARIA SSP., изолированного из стевии// Известия ТСХА, выпуск 3, 2013. – с. 132-136
5. Гребеник, Е. Преимущества и недостатки суппозитория / Е. Гребеник // Флогия. - 2011. - № 7. – С. 58.
6. Государственная фармакопея XIII (ГФ 13).
7. Кондратьева, И.А. Требования фармакопей к ректальным суппозиториям / И.А. Кондратьева, И.Е. Смехова // Фармация. – 2012. – №1. – С. 54–56.
8. К.Г. Ткаченко. Эфирномасличные растения и эфирные масла: достижения и перспективы, современные тенденции изучения и применения// Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле», выпуск 1, 2011 – с. 88-93
9. Колопроктология: руководство. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А. 2011. - 368 с.: ил.
10. Люхуров Р. Н. Диагностика и лечение хронического геморроя в сочетании с анальной трещиной / Р. Н. Люхуров // Хирургия Кыргызстана. – 2013. – № 2. – С. 44–47.

11. Люхуров Р. Н. Результаты хирургического лечения некоторых сочетанных заболеваний прямой кишки / А. М. Мадаминов, Р. Н. Люхуров // Вестник КРСУ. – 2013. – Т. 13. № 11. – С. 100–103.
12. Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» 20-23 апреля 2016 г.
13. М.К. Абдыкадырова, С.К. Жетерова. Разработка современной лекарственной формы – спрея, противогрибкового действия// Вестник КазНМУ, №1 – 2015. – с. 377 – 378
14. Н.В. Браславский, И.Ф., И.Ф. Шаталаев. Стандартизация и рациональное использование сырья и препаратов прополиса// Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 15, №3 (3), 2013 – с. 1092-1094
15. Недоговорова, К. В. Противоаллергические средства в аптечных продажах / К. В. Недоговорова // Новая аптека. – 2008. - №5. – С. 9-10. (экстракция)
16. Овчинникова, Л.К. Геморрой и принципы его лечения / Овчинникова Л.К., Овчинникова Е.А. // Рос. аптеки. – 2009. – №8. – С. 20–25
17. Орлова, Т.В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозиторий на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств: дис. ...д-ра фармац. наук: 14.04.01 / Орлова Т.В. – Курск, 2013. – 388 с.
18. Орлова, Т.В. Выбор суппозиторных основ в технологии суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева // Фармация. – 2014. - № 1. – С. 34-38.

19. Погорелов, В.И. Обоснование выбора вспомогательных веществ в технологии мазей и суппозиторий различного спектра действия / В.И. Погорелов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. научн. тр. – Пятигорск, 2009. – Вып. 59. – С. 111-112.
20. Попова, В.И., Литвиненко, В.И., Куцанян, А.С. (2016). Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. Харьков: Діса плюс, 540 с.
21. Разработка состава, технологии и изучение вагинальных суппозиторий для лечения неспецифических кольпитов / М.А. Захарова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2009. - № 2. – С. 134-142.
22. Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве Galinsoga Parviflora / В.Н. Бубенчикова, С.А. Боева // Фармация. – 2013. - № 25. – С. 80-85.
23. Регистр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>
24. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств / Ю.В. Шикова [и др.] // Фармация. – 2011. - № 6. – С. 39-42.
25. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: Астра Фарм Сервис, 2017.
26. Ярных, Т.Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т.Г. Ярных, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко // Хим.- фармацевт. журн. – 2010. – Т. 44, № 10. – С. 21-26.
27. [http://globalmedical.com.ua/ru/information/articles/articles\\_332/](http://globalmedical.com.ua/ru/information/articles/articles_332/)
28. <http://herbalpedia.ru/articles/oblepihovoe-maslo/>
29. <http://safeyourhealth.ru/efirnoe-maslo-mozhzhevelnika-primenenie/>
30. <http://ekolekar.com/efirnoe-maslo-myaty-perechnoj.html>
31. <http://gemors.ru/gemorroj/lechenie-gemorroya-propolisom.html>

32. <http://oblepiha.com/index.php?newsid=713>
33. Albanes, D. Vitamin supplements and cancer prevention: where do randomized controlled trials stand / Demetrius Albanes // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101(1). – P. 2 – 4.
34. Razzaghi-Asl N., Garrido J., Khazraei H., Borges F., Firuzi O. (2013). Antioxidant properties of hydroxycinnamic acids: a review of structure-activity relationships // *Current Medical Chemistry (Curr Med Chem.)*, 20 (36):4436-50.
35. Sharma P. (2011). Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(2):403-423.