

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико - фармацевтичних технологій
кафедра заводської технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН
ПРИ РОЗРОБЦІ ПЕСАРІЇВ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(2,6з)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія ГРАЧОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, к. фарм. н., доцент

Ірина КРИКЛИВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н.,
доцент Олександр МАНСЬКИЙ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 3 таблиці, 9 рисунків, список літератури з 49 найменувань.

З метою розробки складу песаріїв для лікування вульвовагініту кандидозного в якості активних фармацевтичних інгредієнтів були обрані субстанції природного походження – ефірні олії лемонграсу та герані. В якості супозиторної основи були обрані – макрогол-400 та макрогол-1500 (5:95). Обґрунтовано технологію одержання песаріїв.

Ключові слова: песарії, ефірні олії лемонграсу та герані, макрогол-400, макрогол-1500, склад, технологія.

ANNOTATION

Qualification of the work 45 pages, 3 tables, 9 figures, a list of references of 49 titles.

In order to develop the composition of pessaries for the treatment of candidal vulvovaginitis, substances of natural origin - essential oils of lemongrass and geranium - were selected as active pharmaceutical ingredients. Macrogol-400 and Macrogol-1500 (5:95) were chosen as the suppository base. The technology of obtaining pessaries is substantiated.

Key words: pessaries, essential oils of lemongrass and geranium, macrogol-400, macrogol-1500, composition, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Вульвовагініт кандидозний. Етіологія та патогенез. Клінічні форми	8
1.2. Класифікація лікарських форм для вагінального застосування згідно вимогам ДФУ України	12
1.3. Супозиторії, як дисперсні системи та асортимент супозиторних основ	14
Висновки до розділу 1	20
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1. Об'єкти дослідження	21
2.2. Методи дослідження	24
Висновки до розділу 2	29
РОЗДІЛ 3 КСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ПЕСАРІЇВ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ	30
3.1. Аналіз ринку лікарських препаратів, які застосовуються для лікування вульвовагініту кандидозного	30
3.2. Експериментальне обґрунтування вибору основи для песаріїв	35
3.3. Розробка та обґрунтування технології виробництва песаріїв з ефірними оліями	39
Висновки до розділу 3	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	46
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ВВК – вульвовагініт кандидозний;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛП– лікарський препарат;

ЛФ – лікарська форма;

МЛЗ – м'який лікарський засіб;

МЛФ – м'яка лікарська форма;

НД – нормативна документація;

ВР – Британська фармакопея;

PhEur – Європейська фармакопея;

USP – Американська фармакопея.

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження.

Запалення піхви та вульви - одна з основних причин відвідування жінками гінекологічних кабінетів. Перше місце посідають бактеріальні інфекції, за якими йдуть кандидозні інфекції [1,8].

Прояви вагінального мікозу (кандидоз, молочниця) - це стійкий свербіж в інтимній області, який не припиняється тривалий час, печіння, сирнисті виділення, які часом є дуже рясними, мають неприємний кислий запах. Збудник - умовно-патогенні дріжджові гриби роду *Candida*. У невеликій кількості вони присутні на слизовій будь-якої здорової людини. При порушенні балансу мікрофлори кількість мікроорганізмів збільшується і виникають симптоми молочниці [23,25].

Встановлено, що більшість жінок хоча б раз у житті хворіли на бактеріальний або грибовий вагіноз, і кожне четверте запалення вульви та піхви пов'язане з кандидозом, тобто мікозом. Останніми роками зростає кількість латентних і атипових форм захворювання, а також хронічних та рецидивуючих процесів, резистентних до багатьох протикандидозних лікарських препаратів. Проблема захворюваності на мікози змушує медиків та фармацевтів об'єднати зусилля для їх лікування [4].

Найбільш раціональною лікарською формою для лікування захворювань статеві сфери у жінок можна вважати песарії, які володіють рядом переваг: безпосередня дія на збудник захворювання, та висока інтенсивність проникнення діючої речовини до осередка запалення [3,26]

Таким чином розробка вітчизняного препарату у формі песаріїв для лікування вульвовагініта кандидозного є актуальною.

Мета та завдання дослідження. Експериментальне дослідження з вибору оптимальної основи та допоміжних речовин у складі песаріїв для лікування вульвовагініта кандидозного (ВВК) з ефірною олією лемограса та ефірною олією герані.

Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

- розглянути особливості етіопатогенезу та лікування вульвовагініта кандидозного;
- проаналізувати ринок лікарських препаратів для застосування у гінекології;
- обрати тип та склад основи для песаріїв;
- підібрати оптимальні допоміжні речовини у складі песаріїв;
- вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів і підібрати оптимальний спосіб та умови їх введення;
- на основі проведених досліджень розробити технологію та технологічну схему виробництва песаріїв.

Об'єкт дослідження. Ефірні олії лемонграса та герані, *супозиторні основи*, допоміжні речовини, та песарії на їх основі.

Предмет дослідження. Експериментальне дослідження з вибору оптимальної основи та допоміжних речовин у складі песаріїв для лікування вульвовагініта кандидозного.

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених задач у роботі були використані органолептичні, фармако-технологічні, фармакопейні методи досліджень.

Апробація результатів дослідження і публікації. В збірнику наукових праць «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» була опублікована робота на тему «Дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці песаріїв протигрибкової дії», де була доказана доцільність розробки песаріїв для застосування в гінекології.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу,

огляду літератури, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та додатків. Бібліографія включає 49 джерел літератури. Робота ілюстрована 3 таблицями та 9 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вульвовагініт кандидозний. Етіологія та патогенез. Клінічні форми

Вульвовагініт кандидозний (ВВК) – інфекційне ураження слизової оболонки вульви та піхви, що спричинюється дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Дане захворювання вражає, як правило, жінок репродуктивного віку, рідше виникає в пубертатний, пери- та постменопаузальний період [23,25].

Понад 50% жінок у віці до 25 років мають хоча б один епізод ВВК, а до початку періоду менопаузи їх відсоток збільшується більше ніж до 75%. Також відомо, що ВВК майже не зустрічається у жінок в пост менопаузі, якщо відсутня замісна гормональна терапія [29].

Candida spp. - патогенні мікроорганізми, здатні викликати кандидоз статевих органів: у жінок – вульвіт, вульвовагініт; у чоловіків – баланіт і баланопостит [42].

Причини кандидозу

До теперішнього часу причини точно не встановлені і ці питання залишаються предметом достатньо широкої дискусії. До факторів ризику розвитку кандидозу відносяться:

- механічні – носіння синтетичної білизни, перший статевий контакт, травматичні ушкодження тканин статевого органу;
- вторинний імунodefіцит, який спричинений туберкульозом, інфекційними та онкологічними захворюваннями, захворюваннями крові;
- ендокринний статус - дисфункція статевих залоз;

- гіперглікемія і цукровий діабет, дисфункція надниркових залоз, гіпотиреоз;
- фізіологічні – вагітність, менструація;
- ятрогенні становища – тривалий прийом антибіотиків, застосування кортикостероїдів, імуносупресорів, контрацептивів, хіміо- і променевої терапії;
- інші - гіпо- та авітамінози;
- хронічні захворювання сечостатевих органів;
- статеві інфекції;
- захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [8,45].

Клінічна картина вагінального кандидозу зазвичай характеризується наступними симптомами:

- рясними або помірними сирнистий виділеннями зі статевих органів;
- сверблячкою, печінням, роздратуванням в області зовнішніх статевих органів;
- посиленням свербіння під час сну, після водних процедур та статевого акту;
- неприємним запахом[1,6].

Етіологія

Мікроорганізми *Candida* spp. належать до роду дріжджоподібних грибів, які є однією з найбільш поширених грибкових інфекцій. *Candida* spp. налічує близько 200 видів грибів роду *Candida*. Найбільш вивчені 17 видів роду *Candida* (*Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. catenulata*, *C. ciferrii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. kefyr* (ранее *C. pseudotropicalis*), *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii*, *C. zeylanoides* и *C. glabrata*), серед яких найчастіше

виділяють *Candida albicans* (*C. albicans*), *C. glabrata*, *C. parapsilosis* and *C. Tropicalis*. Етіологічним чинником вульвовагінального кандидозу у 80-90% вважається *Candida albicans*, в інших випадках (10-20%) інші види *Candida* [29,42]. Non-Albicans *Candida* (NAC) види дріжджоподібних грибів, які викликають у пацієнтів клінічні прояви кандидозу [42].

Вони зустрічаються частіше у онко хворих, у пацієнтів з гематологічними захворюваннями і трансплантацією кісткового мозку (40-70%), але вони менш поширені серед відділень інтенсивної терапії і хірургічних хворих (35-55%), дітей (1-35%) і ВІЛ-інфікованих пацієнтів (0-33%). Відсоток NAC серед *Candida* постійно зростає. За два останніх десятиліття, NAC представлені у 10-40% всіх *Candida*. Найбільш поширені NAC види - *C. parapsilosis* (20-40%), *C. tropicalis* (10-30%), *C. krusei* (10-35%) і *C. glabrata* (5-40%) від усіх видів *Candida* [45,48].

Патогенез

Патогенез ВВК доволі складний і лишається недостатньо з'ясованим. Відомо, що ВВК не належить до захворювань, що передаються статевим шляхом. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є умовно-патогенними мікроорганізмами і можуть бути присутніми в піхві у здорових жінок (10–20 %) в концентрації, що не перевищує 104 КУО/мл (при домінуванні в складі мікробних асоціацій лактобацил), що розцінюється як кандиданосійство [45,48]. Існують дані, що при рецидивуючому ВВК постійним резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви є шлунково -кишковий тракт. Наукові дослідження вказують на важливе значення шлунково-кишкового тракту в патогенезі сечостатевого кандидозу, який є головною екологічною нішею для контамінації жіночих статевих органів грибами роду *Candida* [4,46].

Науковці встановили, що у тих випадках, коли гриби висіваються з піхви, вони майже завжди виявляються також у фекаліях, причому у

більшості пацієнтів і вагінальні, і інтестинальні штами ідентичні. Науковці доводять, що порушення мікробіоценозу піхви і зміна рН вагінального середовища під впливом різних чинників, зокрема й антибактеріальної терапії, сприяють посиленню адгезії грибів роду *Candida*. Разом з тим ступінь зростання ризику розвитку ВВК залежить від спектра дії застосованих антибіотиків та терміну терапії [13,22]. Дослідники, які досліджували та вивчали патогенез ВВК, зазначають, що одним з важливих чинників розвитку ВВК вважається дефіцит лактобактерій, які продукують H_2O_2 . Науковці встановили, що штами *C. albicans*, виділені у пацієнтів з ВВК і у носіїв, істотно не розрізняються за низкою біохімічних характеристик та зробили висновок про провідну роль стану макроорганізму в розвитку ВВК, а не властивостей збудника. За певних умов під дією екзогенних та/або ендогенних факторів ці гриби стають патогенними, спричиняючи захворювання [23,25].

Клінічні форми ВВК

Прийнято виділяти такі клінічні форми ВВК [25,29]:

- ✓ гострий ВВК;
- ✓ рецидивуючий (хронічний) ВВК (не менше 4 загострень ВВК протягом 12 міс) [29].

У класифікації, яку використовують у США та інших країн, виділяють:

- неускладнений ВВК – вперше виявлений або спорадично (менше чотирьох разів на рік) виникаючий ВВК с помірними проявами вагініту у жінок без супутніх факторів ризику, що супроводжуються зниженням імунітету (цукровий діабет, цитостатики, глюкокортикоїди та ін.), спричинений *C. albicans* [23,45].

- ускладнений ВВК – наявність виражених об’єктивних симптомів

(еритема, набряк, виразки, тріщини слизових оболонок і шкіри, пери- і анальної ділянки); або епізоди кандидозу виникають 4 рази і більше на рік; або збудник інфекції – *C. nonalbicans*; або присутні фактори ризику, асоційовані зі зниженням імунітету[23,46].

Інші науковці виділяти три клінічні форми ВВК у жінок:

- ✓ грибоносійство,
- ✓ гострий кандидозний вульвовагініт,
- ✓ хронічний рецидивний ВВК [23,42].

Науковими дослідженнями, встановлено, що ВВК часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричинює виникнення дизімунних станів та ендокринопатій [29,45,46].

Науковці наголошують, що останніми роками зростає кількість латентних і атипових форм захворювання, а також хронічних та рецидивуючих процесів, які є резистентними до багатьох протикандидозних лікарських препаратів [29,48,49].

1.2. Класифікація лікарських засобів для вагінального застосування згідно з вимогами ДФУ України

Вагінальні лікарські засоби є найважливішої складової частини терапії бактеріальних, грибкових, трихомонадних, хламідійних, вірусних і різних змішаних урогенітальних інфекцій [15,16].

Інтровагінальне призначення лікарських засобів забезпечує безпосередній вплив на вогнище запального процесу, досить високу інтенсивність проникнення лікарських засобів в тканини урогенітальних органів, швидкість прояви терапевтичної дії, зниження ступеня і частоти небажаних побічних ефектів [14,30,33].

Відповідно визначенням державної фармакопеї України (перше видання; 2001 – с. 495) лікарські засоби для вагінального застосування (вагінальні лікарські засоби) можуть бути: рідкими, м'якими або твердими і містять одне або декілька діючих речовин [15,16].

Лікарські засоби для вагінального застосування можуть бути класифіковані як:

- вагінальні супозиторії (песарії методом виливання)
- вагінальні таблетки
- вагінальні капсули
- вагінальні піни
- вагінальні тампони [15,15].

Вагінальні супозиторії - це тверді однодозові лікарські засоби. Вони можуть бути сферичними (кульки) - globuli, яйцеподібними (овули) - ovula чи у вигляді плоского тіла з закругленим кінцем (песарії) - pessaria, що відбувається від латинського слова pessarium, що означає кільце, яке служить для втримання зміщеної матки. Маса їх повинна знаходитися в межах від 1,5 до 6,0 г. Діючі речовини або речовина повинна бути дисперговані або розчинено в простій або складній основі, але такій, яка плавиться при температурі тіла або дисперговуватися у воді [15,16].

Вагінальні таблетки - це тверда однодозована форма, подібна таблеткам без оболонки або таблеткам які вкриті оболонкою [15,16].

Вагінальні капсули - це тверда одноразова форма подібна м'яким капсулам, які відрізняються тільки формою і розміром. Вагінальні капсули можуть мати різну форму зазвичай яйцеподібну. Вони повинні бути гладкими і однорідними за зовнішнім виглядом [15,16].

Вагінальні піни - це лікарська форма, яка складається з великого обсягу газу, диспергироване в рідині. Вони зазвичай містять одне або більше діючих

речовин, ПАР, яке забезпечують утворення піни, а так само інші діючі речовини [15,16].

Вагінальні тампони - це тверда однодозована лікарська форма призначена для введення у піхву на певний час [15,16].

1.3. Супозиторії, як дисперсні системи та асортимент супозиторних основ

З фізико- хімічної точки зору супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, у ролі якої виступають лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи. Гомогенні системи утворюються в тих випадках, коли лікарська речовина розчиняється в основі або сплавляється з нею. Гетерогенні системи утворюються у випадках, коли лікарські речовини вводяться в основу за типом емульсії або суспензії [33,34].

У структурі супозиторіїв розрізняють основні (лікарські речовини) і допоміжні (носії або основа) компоненти [34].

До супозиторних основ пред'являються наступні вимоги:

- достатня твердість при кімнатній температурі і здатність плавитися (чи розчинятися) при температурі не вище, ніж 37 °С, тобто здатність різко переходити від твердого стану до рідини, минаючи стадію розм'якшення - мазеподібну стадію;
- достатня в'язкість, відсутність запаху, забезпечення максимального контакту між лікарськими речовинами і слизовою оболонкою;
- хімічна і фармакологічна індиферентність, відсутність подразнюючої дії, стійкість до дії зовнішніх факторів (світла, тепла, вологи, кисню повітря, мікроорганізмів);
- здатність легко набувати відповідної форми, змішуватися з якомога більшою кількістю лікарських речовин, не взаємодіяти з ними і бути

стійкими при зберіганні;

- легко вивільняти лікарські речовини, сприяти прояву їх фармакологічної дії, що залежить як від властивостей основ, так і від способу введення лікарських речовин в основу;

- наявність відповідних реологічних показників і оптимальних структурно-механічних властивостей [33,39].

У даний час для виготовлення супозиторіїв застосовується великий асортимент основ, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями, їх можна поділити на 3 групи: ліпофільні (гідрофобні), гідрофільні та дифільні [33,39].

Ліпофільні (Гідрофобні основи)

ДФУ рекомендує як гідрофобні основи застосовувати масло какао, сплави масла какао з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир типів А і Б, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені для медичного застосування [15,16,33,39].

Масло какао отримують способом гарячого пресування з підсмаженого і очищеного насіння шоколадного дерева. Має різко виражену температуру плавлення ($30-34^{\circ}\text{C}$), змішується з різними ЛР. При його зберіганні при температурі вище 10°C піддається фазовим перетворенням, що ведуть до утворення модифікацій, які плавляться при температурі $24-26^{\circ}\text{C}$ (супозиторії деформуються в руках хворого). При нагріванні вище температури плавлення (35°C) воно важко твердіє. Тому його використовують в основному тільки для методу ручного викачування і пресування супозиторіїв [33].

Гідрогенізовані жири – *бутирол* (50 % гідрогенізованих жирів, 20% парафіну, 30% масла какао), гідрогенізовані жири з домішками ПАР (сплав гідрованої олії бавовникової з 4-5% емульгатора Т-2). Ця група супозиторних основ у даний час набуває найбільшої популярності.

Наприклад, Ю. Л. Благовидова, І. С. Ажгіхін установили, що сплав гідрованої олії бавовняної з 4-5 % емульгатора Т-2 (ГХМ-5Т) за своїми властивостями не поступається маслу какао і має деякі переваги за рахунок вмісту емульгатора Т-2, що сприяє поглинанню водних розчинів і підсилює всмоктування лікарських речовин [33].

Перша основа такого типу - *себувінол* (Sebuvinolium) являє собою фракцію яловичого жиру, що має твердість масла какао і температуру плавлення 36 - 37 °С. Має істотні недоліки: швидко гіркне, дає малопластичну супозиторну масу. Ця основа використовується для виготовлення супозиторних лікарських форм методом виливання [33,39].

Імхаузен (Imhausen Н) чи *вітепсол* (Witepsol Н) - це імпортована патентована основа (Німеччина). Складається з тригліцеридів лауринової і стеаринової кислот. Температура плавлення 33,5 - 35,5 °С [39].

Естаринум випускається у вигляді кількох модифікацій, що розрізняються фізико-хімічними характеристиками. У хімічному відношенні основа – суміш моно-, ди- і тригліцеридів насичених жирних кислот [39].

Лазупол (Lasupolum G) включений як основа у фармакопеї ряду зарубіжних країн. Він являє собою суміш ефірів фталевої кислоти з вищими спиртами, наприклад, цетиловим, і вільних спиртів. Температура плавлення 34-37 °С [33,39].

Ланоль – суміш ефірів фталевої кислоти з високомолекулярними спиртами кашалотового жиру. Використовується для приготування супозиторіїв методом виливання [33,39].

Novata основа складається з моно-, ді-і тригліцеридів насичених жирних кислот від C11 до C17. Існують різні марки Novata PK з температурою плавлення від 31,0 до 35,5°С, Novata PKS з температурою плавлення 38,0-40,0°С та Novata PKS 37 з температурою плавлення 36,0-37,5°С [39].

Твердий жир. В аптечній практиці використовують твердий жир типу

А і Б. Твердий жир типу А містить 100 % твердого кондитерського жиру. Рекомендується для приготування супозиторіїв методом виливання, в які входять ліпофільні (рослинні масла, масляні розчини) і порошкоподібні речовини в кількості до 15 %. Твердий жир типу Б містить 95-99 % твердого кондитерського жиру і 1-1,5% моногліцериди стеаринової кислоти (емульгатор Т- 1 або емульгатор № 1). Рекомендується для приготування супозиторіїв з водожіронерастворимими порошкоподібними речовинами і рідкими екстрактами [33,34].

Гідрофільні основи

ДФУ як гідрофільні основи рекомендує: желатино-гліцеринову і мильно-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів [15,16].

Желатин-гліцеринова основа (Massa gelatinosa) складається з желатину, гліцерину і води, що у різних фармакопеях прописуються в різних співвідношеннях. Вміст желатину в основі може варіювати в межах від 1 % (Франція) до 20 % (Угорщина). Щільність желатино-гліцеринової основи залежить від кількості желатину: чим його менше, тим основа м'якша і плавиться швидше. Від кількості гліцерину залежить ступінь висихання основи, особливо при тривалому зберіганні: чим більше гліцерину, тим висихання її відбувається повільніше. Тому в залежності від вимог, пропонованих до основи, змінюють кількість наявних уній складових частин. Вона добре поглинає речовини, розчинні у воді і гліцерині [33].

Офіційний пропис *желатино-гліцеринової основи*: желатину 1, води 2, гліцерину 5 частин [33,39].

Офіційний пропис *мильно-гліцеринової основи* за ДФУ на 20 супозиторіїв має такий склад: гліцерину 60,0, натрію карбонату (кристалічного) 2,6 г, кислоти стеаринової 5,0 г [15,16].

Приготування основи: у 60,0 г гліцерину розчиняють при нагріванні на водяній бані 2,6 г натрію карбонату, потім невеликими порціями додають 5,0

г стеаринової кислоти. Перемішують до видалення вуглекислого газу і зникнення піни, потім масу розливають у форми з таким розрахунком, щоб кожна свічка містила 3,0 г гліцерину [3,343].

Поліетиленоксидні основи (макроголи) - застосовуються для вагінальних форм – ПЕО-400 60%, ПЕО-4000 20%, ПЕО-1500 20%. Сполучаючи між собою різні за консистенцією поліетиленоксиди, можна одержати основи з потрібними структурно-механічними властивостями. Основи одержують шляхом сплавки інгредієнтів на водяній бані [14,33].

Поліетиленоксидні основи мають ряд позитивних властивостей:

- вони здатні розчинятися в секретах слизових, що дозволяє усунути необхідність підбору речовин з точно заданою температурою плавлення;
- повністю віддають включені в них лікарські засоби і не подразнюють слизові;
- зберігаються тривалий термін, не змінюються і не створюють середовища для розвитку мікроорганізмів;
- при виготовленні супозиторних лікарських форм можна використовувати методи пресування і виливання;
- можуть бути використані в субтропічних районах, тому що добре переносять температурні коливання;
- супозиторії з поліетиленоксидів мають гарний товарний вигляд, порівняно дешеві;
- процес виготовлення легко автоматизується [33,34,39].

Вади поліетиленоксидних основ:

- несумісність з великою кількістю лікарських речовин (фенол, резорцин, танін, саліцилати, йодиди, броміди, солі ртуті, бісмуту, аргентуму та ін.);
- повільна і неповна розчинність у прямій кишці, отже, повільна і непостійна швидкість всмоктування лікарських речовин;

- поліетиленоксиди притягають вологу з навколишніх тканин і викликають зневоднення слизових, оболонок за рахунок осмотичної активності,
- викликають неприємні відчуття в прямій кишці;
- розчини ПЕО мають малу в'язкість і здатні витікати з порожнини [33,39].

Дифільні основи

Вдало поєднують у собі позитивні якості як гідрофільних, так і гідрофобних основ, що дає можливість вводити до їх складу як водо-, так і жиророзчинні активні фармацевтичні інгредієнти. До них відносяться безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами та емульсійні основи типу в/о та о/в. Перші являють собою поєднання жиру, вуглеводнів, силіконових рідин у комплексі з ефірами вищих жирних кислот, безводним ланоліном, твінами, а також ПАР[34,39].

Великий інтерес у технології лікарських форм представляють ПАР, які дають можливість стабілізувати дисперсні системи, підвищуючи їх стійкість внаслідок зниження поверхневого натягу на межі розділу фаз, регулювати біодоступність та покращення спорідненості частинок дисперсної фази з біорідинами організму [31,33].

Дифільні основи використовуються лише зарубіжними виробниками. Оскільки в Україні дані основи не виробляються, виробники вважають за краще використовувати різні емульгатори та формувати дифільні основи у процесі виробництва лікарського препарату [39].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі аналізу наукової літератури було встановлено, що таке захворювання як вульвовагініт кандидозний (ВВК) зустрічається у понад 50% жінок у віці до 25 років, а до початку періоду менопаузи їх відсоток збільшується більше ніж до 75%.

2. Наведена класифікація лікарських засобів для вагінального застосування згідно з вимогами ДФУ України.

3. Охарактеризовані супозиторії, як дисперсні системи та групи супозиторних основ.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Ефірна олія лемонграсу (Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) Essential Oil)



Рисунок 2.1. Ефірна олія лемонграсу

Ефірні олія лемонграсу – жовта або помаранчева з бурштиновим відтінком рідина, має приємний лимонний аромат. Розчина в етанолі, рослинних оліях, пропіленгліколі; погано розчинна в гліцерині; нерозчинна в воді. Основні компоненти олії: цитраль (займає до 85% від обсягу олії), гераніол, фарнезол, альдегіди, нерол, цитронелол, мірцен, вітаміни.

Володіє широким спектром антибактеріальних, протигрибкових та протизапальних властивостей [2,28,38].

Ефірна олія герані



Рисунок 2.2. Ефірна олія герані

Рідина, яка має жовтуватий або жовто-зелений колір. В ефіру різкий геранієвий запах з домішками троянди і м'яти. Розчина в етанолі, рослинних оліях, пропіленгліколі; погано розчинна в гліцерині; нерозчинна в воді. Його популярність обумовлена тим, що у своєму складі олія герані має величезну кількість корисних речовин. В ефірній олії герані є такі складові: тамін, нерол, α -терпінеол, гераніол, пінен, цитронеллол, ліналол, алколоїди, феноли, складні спирти, кумарини, флавоноїди, монотерпени. Володіє широким спектром бактерицидних, антисептичних, протизапальних, спазмолітичних та протигрибкових властивостей [2,28,38].

Вітепсол Н-15

Біла, тверда, крихка, легкоплавка при температурі тіла маса без смаку і запаху. У хімічному відношенні це суміш тригліцеридів насичених жирних кислот з 1 % моно- і дигліцеридів тих самих кислот. Температура плавлення 33,5-35,5 °С. Температура тверднення 32,5-34,5 °С; йодне число не більше 3,0; кислотне число не більше 0,2 [38].

Естаринум В02 (massa estarinum)

Крихка маса практично без запаху, білого кольору, після плавлення утворює безбарвну або жовтувату рідину, не утворює поліморфні модифікації, добре емульгує водні розчини, швидко твердне. У хімічному відношенні основа являє собою суміші моно-, ди- і тригліцеридів насичених жирних кислот. Щільність - $0,955\text{--}0,975\text{ г/см}^3$ (при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$); гідроксильне число - $20 - 40$; йодне число - ≤ 3 ; число омилення - $225 - 255$; перекисне число - $\leq 3\%$; $T_{\text{пл}} - 33 - 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{тверд}} - 30,5 - 35\text{ }^{\circ}\text{C}$; вологість $\leq 0,2\%$ [38].

Твердий жир

Крихка воскоподібна маса білого або майже білого кольору. Плавиться з утворенням безбарвної або слабко – жовтуватої рідини. Практично не розчинна у воді, легко розчинна в ефірі, мало розчинна в етанолі. Температура плавлення не вища $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, температура тверднення не нижча $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, кислотне число не більше $0,3$ [38].

Макрогол – 400

Безбарвна, прозора в'язка рідина зі слабким характерним запахом. Гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, гліцерином, 95% спиртом у будь-яких співвідношеннях; з іншими поліетиленоксидами у всіх співвідношеннях (у розплаві), не змішується з ефіром. Густина $1,11\text{--}1,14\text{ г/см}^3$ при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. рН $5,0\text{--}7,5$ (5% водний розчин, потенціометрично). Макрогол - 400 є продуктом полімеризації окису етилену або продуктом поліконденсації етиленгліколю. Застосовується як один з компонентів основи для мазей та супозиторіїв [38].

Макрогол– 1500

Біла, жовтувата або сірувата воскоподібна густа маса. Легко розчинна у воді, 95% спирті; розчинна в ацетоні, метанолі, хлороформі; мало розчинна в ефірі, змішується з іншими поліетиленоксидами в усіх співвідношеннях (у

розплаві), нерозчинна у жирах, рослинних та мінеральних оліях. Температура тверднення 44 – 48 °С. рН 4,5-7,5 (5% водний розчин, потенціометрично). Макрогол – 1500 – продукт полімеризації оксиду етилену, що застосовують як один з компонентів основи для мазей та супозиторіїв [38].

Пропіленгліколь

Двоатомний спирт аліфатичного ряду; безбарвна, прозора, густа, в'язка рідина з солодкуватим смаком. Є гігроскопічною. Використовується як розчинник нерозчинних у воді діючих речовин, сприяє їх всмоктуванню. Має стабілізуючу, осмотичну властивість та антиокиснювальну, консервувальну дію, запобігаючи утворенню плісняви. Розчинний у воді, спирті етиловому та бензиловому. Змочується більшістю органічних розчинників (ацетоном, хлороформом та ін.). Погано розчиняється в етері (1:6), бензолі та зовсім не розчиняється у жирній олії. Температура кипіння від 184С до 189С°[38].

Вода очищена

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0 – 7,0 (потенціометрично) [15,16].

Всі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної НД. Реактиви, що використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень були приготовлені за методикою ДФУ 4.1.1 [15,16].

2.3. Методи дослідження

Для проведення контролю якості розробленого препарату у формі песаріїв ми дотримувались методичних рекомендацій, наведених у ДФУ 1 видання, розділ «Лікарські засоби для ректального та вагінального застосування», с. 495, 502 та ДФУ, доповнення 1, с. 245 [15,16].

Опис проводили згідно з ДФУ, доповнення 1, с. 245. Контролювали зовнішній вигляд та характерні органолептичні властивості (запах, колір, тощо)[15,16].

Однорідність маси

Проводили згідно ДФУ, 2001, п. 2.9.5, с. 157[15,16].

Середню масу визначали згідно з ДФУ, 1 видання, розділ 2.9.5., с.157 [15,16].

Ступінь розчинення визначали згідно з ДФУ вид. 1, п 2.9.3, С. 153[15,16].

Вивчення структурно-механічних властивостей

Структурно-механічні (реологічні) властивості основи для песаріїв і зразків песаріїв вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «MYR VR 3000» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами. Виміри проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату ТС– 16А. Наважку маси близько 30,0 г вміщували в випарну чашку, розплавляли на водяній бані і переносили в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліду, після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. На кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою 2.1:

$$\tau = Z \cdot \alpha \quad (2.1)$$

де τ - дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

Z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу [15,16].

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували використовуючи отримані величини дотикової напруги

зсуву, за формулою 2.2.

$$\eta = \frac{\tau}{D_R} \quad (2.2)$$

де η – ефективна в'язкість, Па/с;

τ – дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

D_r – швидкість зсуву, с^{-1} .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі $1,6 - 3,0 \cdot 10^3$, швидкості зсуву від 0,2 до 1310 с^{-1} .

Визначення величини рН водних витяжок песаріїв

2,5 г песарію вносили в хімічну склянку місткістю 100 мл і розчиняли в 47,5 мл води очищеної при перемішуванні скляною паличкою протягом 10 хвилин, залишали на 10 хвилини для седиментації нерозчинних компонентів, після чого визначали величину рН отриманого вод изд.1 п. 2.2.3 с.17) [15,16].

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості песаріїв визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Діалізатор складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана – целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, целофан марки В–8079, товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості 6,25 г/мл). Необхідну кількість песаріїв або основи для песаріїв вміщували у випарну чашку і розплавляли на водяній бані при температурі 45°C . У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 10 г розплав, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2000 мм^2 і охолоджували до температури $37 \pm 2^\circ\text{C}$. В діалізаційну камеру (рисунок 2.1) вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат. Через рівні проміжки часу (1 год.) внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу просувували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра.

Дослідження проводили протягом 8 годин. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини. З метою створення умов подібних до перебігу патологічного процесу прямої кишки, дослідження проводили при температурі 37 – 38 °С (температура піхви жінки). Температуру підтримували за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г [15,16].

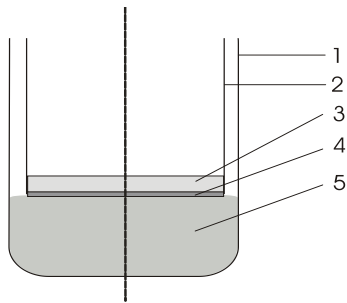


Рисунок 2.3. Схема діалізатора: 1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – розчин натрію хлориду.

Метод дифузії в агар

Протимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Цей метод ґрунтується на здатності активних речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення АФІ з основи, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне поживне середовище. В якості тест-культур використовували чисті культури: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Candida albicans* ATCC 885-653. При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині. Мікробне

навантаження складало 10^7 колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів в 1 мл поживного середовища (КУО/мл) . До чашок Петрі, які встановлені на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл розтопленого агарізованого поживного середовища. Після застигання даного шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали три стерильних сталевих циліндри (внутрішній діаметр – $6,0 \pm 0,1$ мм, висота – $10,0 \pm 0,1$ мм). Навколо циліндрів наливали верхній шар, що складався з 14 мл розтопленого та охолодженого до 40°C агару, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму. Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі поміщали в термостат при температурі $22,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ на 48 годин. Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1 мм, орієнтуючись на відсутність видимого росту [7,15,16].

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність досліджуваних зразків:

- до 10 мм – нечутливість мікроорганізмів до зразка;
- 11-15 мм – слабка чутливість культури до зразка;
- 16-25 мм – висока чутливість мікроорганізму до зразка;

більше 25 мм – дуже висока чутливість культури до зразка

Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів фармако – технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень проводили за методикою наведеною в розділі “Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту” (Додаток 1 до ДФУ п. 5.3) [15,16].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Виходячи з фізико-хімічних, фармако-технологічних характеристик та біологічної активності, активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, планується обґрунтування складу вагінальних песаріїв з ефірною олією лемограса та ефірною олією герані для лікування вульвагініту кандидозного (ВВК).

2. Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу, створення раціональної технології препарату у формі песаріїв та перевірки їх якісних показників.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ПЕСАРІЇВ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ

1.1. Аналіз ринку лікарських препаратів, які застосовуються для лікування вульвовагініту кандидозного

Нами був досліджений вітчизняний ринок лікарських засобів для лікування вульвовагініту кандидозного. На підставі даних Компендіума та Державного реєстру лікарських засобів на фармацевтичному ринку України представлені лікарські препарати які найбільш часто застосовуються для лікування вульвагініту кандидозного. На основі проведеного аналізу було встановлено співвідношення між лікарськими засобами імпортного і вітчизняного виробництва, яке становить 64 %: 36 % [5,17,20]. Дані наведені на рисунку 3.1.

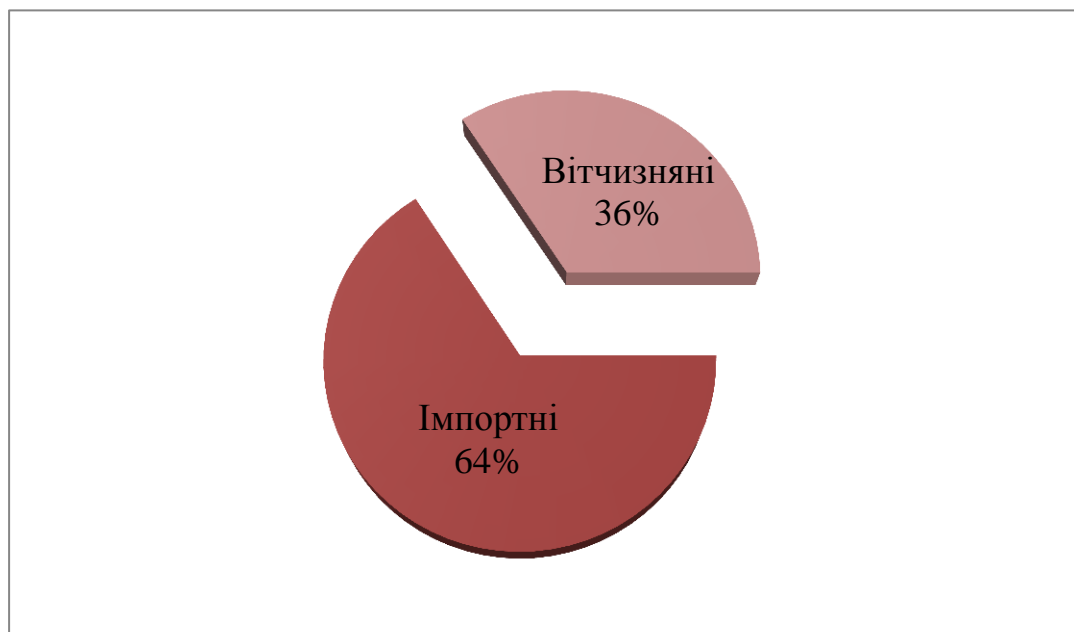


Рисунок. 3.1 Аналіз ринку лікарських засобів для ВВК.

Серед вітчизняних виробників домінуючі позиції за кількістю торгових найменувань займають АТ «Лекхім-Харків» (Хінофуцин-ЛХ, Еконазол-ЛХ, Евколек, Повидин) та Спільне українсько-іспанське підприємство «СперкоУкраїна» (Мілагін, Гравагін, Кетодін). Другу позицію займає ВАТ «Монфарм» (Синтоміцин, Метронідазол). Такі виробники, як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп» мають в своєму асортименті по 1 найменуванню. Основними виробниками лікарських препаратів є Індія, Франція, Угорщина. Крім цього, препарати для лікування грибкових інфекцій пропонує Туреччина, Румунія, Чехія і Єгипет [17,20].

В таблиці 3.1 наведені препарати які застосовують для лікування ВВК.

Таблиця 3.1.

Лікарські форми, що найчастіше застосовуються для лікування ВВК

№	Назва діючої речовини	Назва ЛП, дози та форми випуску	Виробник
1	Флуконазол	<p>ФЛУКОНАЗОЛ-АПТЕКС Таблетки по 100 мг і по 50 мг ДИФЛАЗОН® Капсули по 150 мг № 1, № 2, № 4 у блістерах ФУЦИС® ДТ Таблетки дисперговані по 50 мг № 4 (4x1) в стріпах або блістерах МІКОМАКС 150 Капсули по 150 мг № 1, № 3 у блісте ДІАФЛУ Капсули по 150 мг № 1 у блістерах у пачці з картону ФЛУНОЛ® Капсули по 150 мг № 1, № 2 у блістера</p>	<p>Апотекс Інк., Канада</p> <p>КРКА, д.д., Ново место, Словенія</p> <p>КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД., Індія</p> <p>ТОВ "Зентіва", Чеська Республіка</p> <p>АКУМС ДРАГС ЕНД ФАРМАСЬЮТІКАЛС ЛТД, Індія</p> <p>НОБЕЛФАРМА ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина</p>
2	Клотримазол	<p>КЛОТРИМАЗОЛ Таблетки вагінальні по 100 мг № 6 (6x1) у стріпах з аплікатором у пачці; № 6 (6x1) у блістерах з аплікатором у пачці КАНЕСТЕН® Таблетки вагінальні по 500 мг № 1 в блістері, в комплекті з аплікатором КАНДІСАН Таблетки</p>	<p>Сінмедик Лабораторіз, Індія</p> <p>Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія</p> <p>Байер Фарма АГ, Німеччина</p> <p>Сінмедик Лабораторіз,</p>

		вагінальні по 100 мг № 6 (6x1), № 12 (6x2) у стрипах у комплекті з аплікатором КАНДІД-В6 Таблетки вагінальні по 100мг №6 ВАГІКЛІН Капсули вагінальні м'які № 7 (7x1) у блістерах КАНДІБЕНЕ Таблетки вагінальні по 200мг №3 КЛОМЕЗОЛ Супозиторії вагінальні № 10 (5x2) у стрипах	Індія Гленмарк Фармасьютікалз ЛТД., Індія Марксанс Фарма Лтд, Індія Меркле ГмбХ, Німеччина ТОВ «ФАРМАПРИМ», Республіка Молдова
3	Міконазол	КЛЕСВАЗОЛ® Крем вагінальний по 20 г у тубах № 1 в пачці (разом з 3 аплікаторами) НЕОТРИЗОЛ® Таблетки вагінальні № 8 (4x2) у стрипах разом з аплікатором у коробці; № 8 (8x1) у блістері разом з аплікатором у коробці КЛІОН-Д100 Таблетки вагінальні № 10 ПУЛЬСІТЕКС Таблетки вагінальні № 8	ПАТ "Фітофарм", м. Артемівськ, Донецька обл., Україна Сінмедик Лабораторіз, Індія Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія ВАТ "Геден Ріхтер", Угорщина Дженом Біотек Пвт. Лтд., Індія
4	Метронідазол	ТРИХОПОЛ® Таблетки по 250 мг № 20 Таблетки вагінальні по 500 мг № 10 ГІНАЛГІН Таблетки вагінальні № 10 (5x2) у блістерах у картонній коробці ФЛАГІЛ® Супозиторії вагінальні по 500 мг № 10 (5x2) у стрипах КЛОМЕЗОЛ Супозиторії вагінальні № 10 (5x2) у стрипах	Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща Ай-Сі-Ен Польфа Жешув АТ, Польща Юнітер Ліквід Мануфекчурінг, Франція ТОВ «ФАРМАПРИМ», Республіка Молдова
5	Деквалінію хлориду	ФЛУОМІЗИН Таблетки вагінальні по 10 мг № 2, № 6 у блістерах	Мединова Лтд., Швейцарія
6	Тернідазол	ТЕРЖИНАН Таблетки вагінальні № 6, № 10 у стрипах	Софартекс, Франція
7	Неоміцин	ПОЛІЖИНАКС Капсули вагінальні № 6, № 12 (2x6) в картонній коробці ПУЛЬСІТЕКС Таблетки	Іннотера Шузі, Франція Дженом Біотек Пвт. Лтд.,

		вагінальні № 8 НЕОТРИЗОЛ® Таблетки вагінальні № 8 (4x2) у стрипах разом з аплікатором у коробці; № 8 (8x1) у блістері разом з аплікатором у коробці МЕРАТИН КОМБІ Таблетки вагінальні з аплікатором № 10 (10x1) у блістері з 10 аплікаторами у картонній коробці КЛОМЕЗОЛ Супозиторії вагінальні № 10 (5x2) у стрипах	Індія Сінмедик Лабораторіз, Індія Майлан Лабораторіз Лімітед, Індія Мепро Фармасютікалз Пвт. Лтд., Індія ТОВ «ФАРМАПРИМ», Республіка Молдова
8	Натаміцин	ПІМАФУЦИН® Супозиторії вагінальні по 100 мг № 3 (3x1), № 6 (3x2) у стрипах ПРИМАФУНГІН Супозиторії вагінальні по 100 мг № 3 у стрипах	Теммлер Італія С.р.Л., Італія Фармапрім СРЛ, Республіка Молдова
9	Інтерферон	ВІФЕРОН- ФЕРОН® Супозиторії ректальні по 150000 МО, 500000 МО, 1000000 МО та 3000000 МО у контурній чарунковій упаковці №10	ТОВ "Ферон", Російська Федерація

За лікарською формою асортимент препаратів, для лікування ВВК ділиться на рідкі, м'які, тверді лікарські форми. Найбільша частина ЛЗ капсули – 31,4%, таблетки – 25,7%. Рідкі лікарські форми, розчини для ін'єкцій, займають приблизно 8,5%, спреї – 8,5% [17,20,37].

З особливостями протікання патологічного процесу (гостра та хронічна форми), клінічної картини вагінального кандидозу (псевдомембранна та еритематозна/атрофічна форми) відокремлюють види м'яких лікарських форм, як мазі, супозиторії, креми, песарії, овули. За аналізом літературних джерел фармацевтичний ринок України м'яких лікарських засобів протигрибкової дії за лікарськими формами представлений такими сегментами: Малу частку фармацевтичного ринку України складають м'які лікарські препарати, а саме, супозиторії – 17,1%, креми – 8,5% , мазі – 2,8%, песарії – 2,8% (рисунок 3.2)

[5,17,20,21].

При дослідженні фармацевтичного ринку України, було встановлено, що препарати досліджуваної групи представлені синтетичними лікарськими засобами займають 100%, а препарати рослинного походження та комбіновані препарати відсутні, тому питання створення лікарських препаратів у вигляді песаріїв з ефірними оліями природного походження є актуальним з точки зору медицини і фармації [17,20]

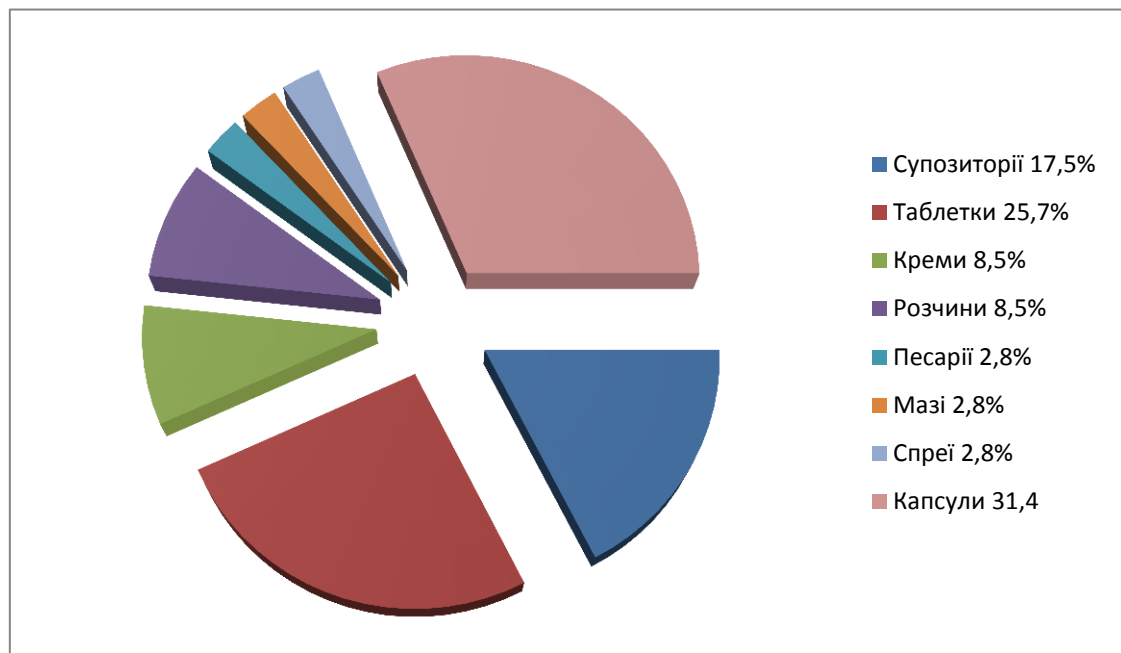


Рисунок. 3.2 Асортимент лікарських засобів за формою випуску

Тривала відсутність на фармацевтичному ринку нових протигрибкових препаратів, розвиток лікарської стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і уросептиків змушують звернути пильну увагу на природні речовини рослинного походження, що володіють антимікотичною і антибактеріальною дією. Використання природних сполук має явні переваги перед застосуванням синтетичних протигрибкових засобів, насамперед у тому, що вони пригнічують ріст мікроорганізмів, резистентних до антимікотиків, не пригнічують імунітет, але є модуляторами багатьох його ланок, також запобігають розвитку дисбактеріозу [17,20].

Серед природних засобів, перспективних для включення до складу вагінальних лікарських препаратів виділяються ефірні олії, які мають антисептичну, протизапальну, репаративну, імуномодулюючу, спазмолітичну, регенеративну, протигрибкову дію. Якщо при тривалому застосуванні синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів у мікроорганізмів виробляється резистентність, то при використанні фармакотерапевтичних засобів на основі ефірних олій таке явище відсутнє [2,27,28,35].

Однак, одними з найбільш перспективних для застосування в вагінальних лікарських засобах для фармакотерапії вагінальних мікозів, у тому числі і ускладнених бактеріальним компонентом, є ефірна олія лемонграсу та ефірна олія герані [2,11, 28].

3.2. Експериментальне обґрунтування вибору основи для песаріїв

Кількісний вміст діючих речовин було обрано на підставі даних літератури як оптимальне для забезпечення необхідного фармакологічного ефекту і складає: ефірна олія лемонграсу – 0,3г, ефірна олія герані – 0,2г [11,12,28,14,30].

Ефективність дії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) залежить від багатьох факторів і найбільш важливим з них є основа, яка має бути оптимально підібрана [9,14,19,33].

Тому вибір основи для отримання вагінальних лікарських форм, а саме песаріїв є важливою частиною нашої кваліфікаційної роботи.

На підставі вище викладено першим етапом нашої роботи було дослідження протигрибкової активності модельних зразків песаріїв з ефірними оліями масою 3,00 г, отриманих на різних засадах, склад яких наведено у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Склад модельних зразків

Номер зразка	Тип основи	Допоміжні речовини, та їх кількість в основі, %	
1	Гідрофобна	Вітепсол Н-15	100%
2		Твердий жир	100%
3		Естаринум В02	100%
4	Гідрофільна	Макрогол – 1500	95%
		Макрогол – 400	5%
5	Гідрофільна	Макрогол – 1500	90%
		Макрогол – 400	10%

Дослідження антимікробну активність зразків проводили методом дифузії в агар. Результати досліджень наведено у таблиці 3.3. Як видно з даних таблиці 3.3, кращі результати протигрибкової активності досліджуваних зразків по діаметру зони затримки росту *Candida albicans* показали песарії на гідрофільній основі (Макрогол-1500 і Макрогол -400, 95:5), зразок №4. Тож подальших досліджень нами було обрано песарії, приготовлені на основі макроголів [33,34].

При виборі основи ми також враховували специфіку застосування вагінальних песаріїв, що розробляються - грибові захворювання, які супроводжуються значними виділеннями з неприємним запахом [23,25].

Таблиця 3.3

Протигрибкова активність досліджуваних зразків песаріїв з вмістом ефірних олій

№ n/n	Основа	Вміст АФІ	Діаметр затримки росту <i>Candida albicans</i> , мм
1	Вітепсол Н-15	Ефірна олія лемонграсу -0,3г Ефірна олія герані- 0,2г	27,1±0,38
2	Твердий жир		21,0±0,50
3	Естаринум В02		24,5±0,11
4	Макрогол– 400 Макрогол– 1500 (5:95)		33,1±0,22
5	Макрогол – 400 Макрогол – 1500(1:9)		29,0±0,18

При розробці вагінальних песаріїв для лікування кандидозних вульвовагінітів кандидозних специфічним показником є їх осмотична дія [27,30].

При виготовленні песаріїв для лікування ВВК та мікс-інфекцій, що супроводжуються значними виділеннями, гідрофільні основи, до складу яких входять макроголи (400 і 1500) якнайкраще підходять для створення таких препаратів [33].

Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення осмотичної активності песаріїв з ефірними оліями лемонграсу та герані. Для цього був

використаний метод діалізу крізь напівпроникну мембрану (методика наведена у розділі 2). Отримані дані наведено рисунку. 3.3.

Як видно з рисунку 3.3, загальна кількість абсорбованого натрію хлориду песаріями склала 280% за 8 годин. Враховуючи те, що кандидозний вульвовагініт супроводжується досить інтенсивними виділеннями, а вологий та близький до нейтрального стану піхви сприятиме подальшому збільшенню кількості мікроорганізмів, тому достатні осмотичні властивості (280%) вагінальних песаріїв будуть позитивно впливати на процес лікування, а також не призведуть до порушення гідратаційного шару слизової оболонки піхви [30,33].

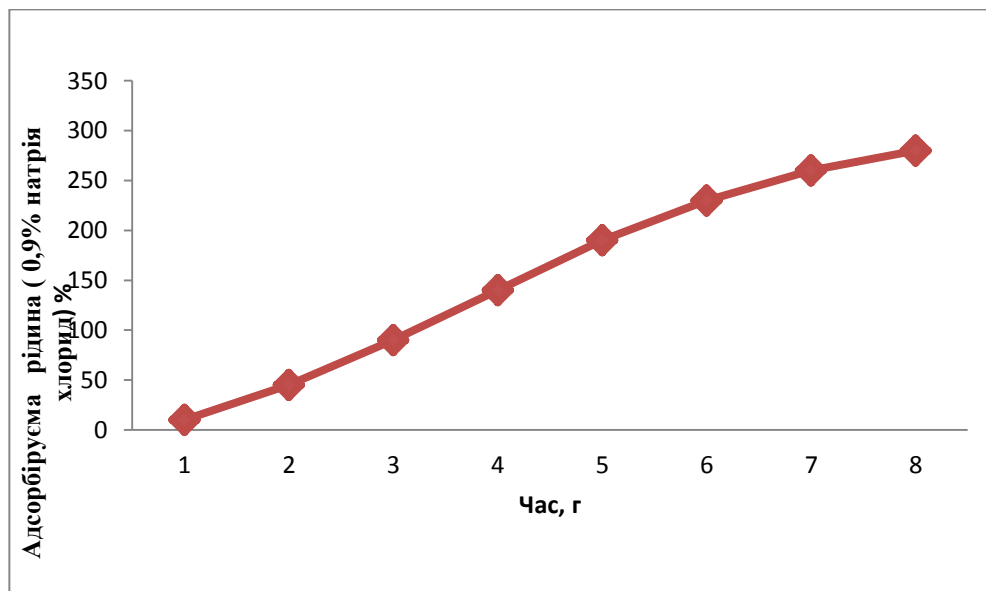


Рисунок. 3.3. Кінетика адсорбції 0,9% натрію хлориду від часу діалізу песаріїв з ефірними оліями

На підставі проведених дослідженнях розроблено оптимальний склад вагінальних песаріїв:

Ефірна олія лемограса -0,3 г

Ефірна олія герані -0,2 г

Пропіленгліколь - 1,0г

Макрогол-1500:Макрогол-400, як (95:5) до отримання песарію масою 3,0г

3.3. Розробка та обґрунтування технології виробництва песаріїв з ефірними оліями

Від технології виготовлення вагінальних препаратів у формі песаріїв обов'язково залежать їх якісні показники, стабільність і терапевтичний ефект. Тому, при створенні нових лікарських препаратів особливу увагу приділяють розробці їх технології [3,9].

Визначення оптимальної температури проведення технологічного процесу було здійснено методом дослідження реологічних показників. Методика наведена у розділі 2. Результати наведено рисунку 3.4.

При температурі 40°C маса вже починає розплавлятися, а при температурах 45-50°C знижується структурна в'язкість маси і вона має рідку консистенцію. Маса для песаріїв має псевдопластичний тип течії. Наявність петель гістерезису у всіх зразках свідчить про те, що дисперсна система, що досліджується, має тиксотропні властивості. Дані на рисунку 3.4. свідчать про те що чим вище температура проведення дослідження, тим менше стає площа петель гістерезису [40].

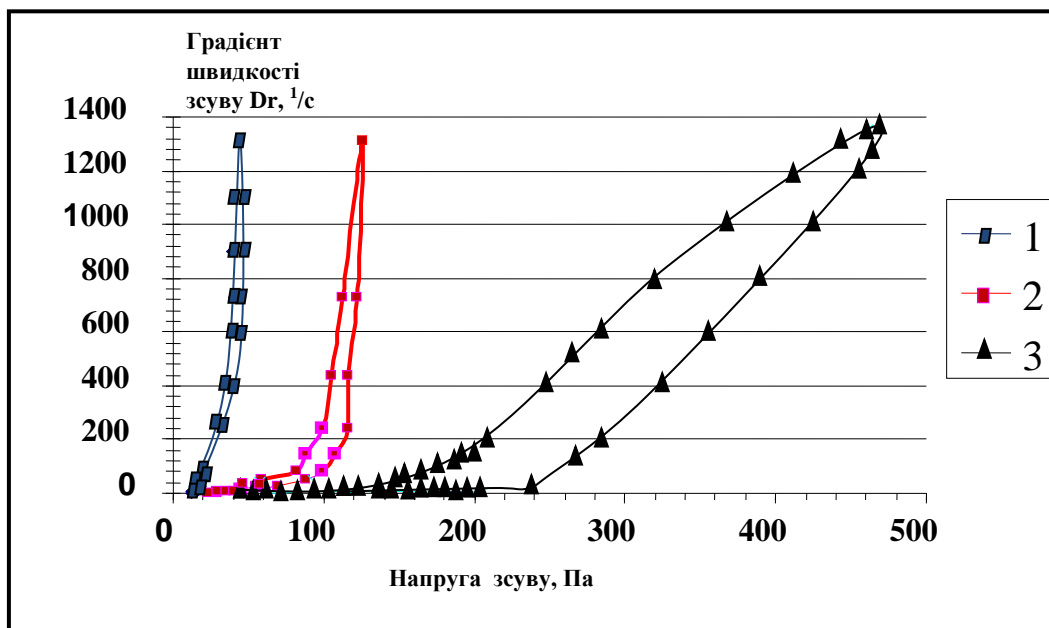


Рисунок 3.4. Реограми маси для песаріїв при різних температурах (1 – 50°C, 2 – 45°C, 3 – 40°C)

Враховуючи отримані результати, можна підібрати оптимальний температурний режим виготовлення песаріїв.

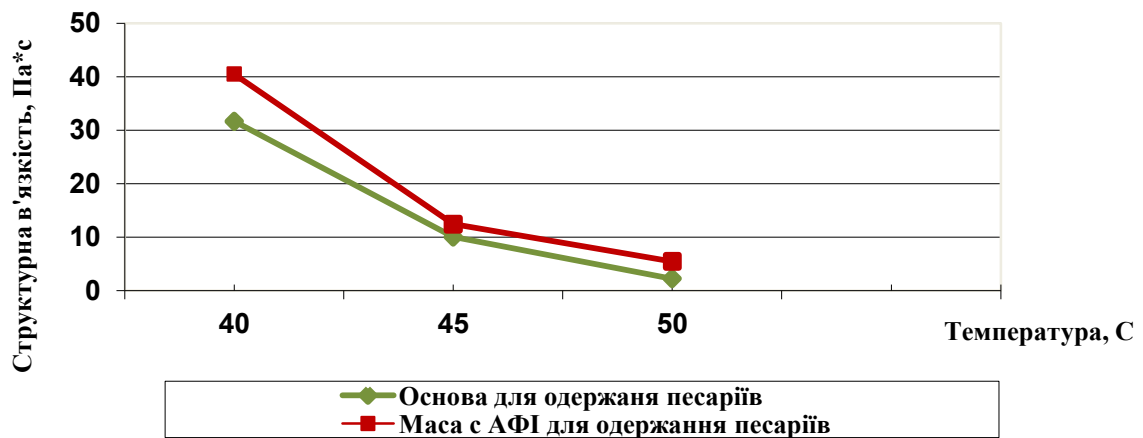
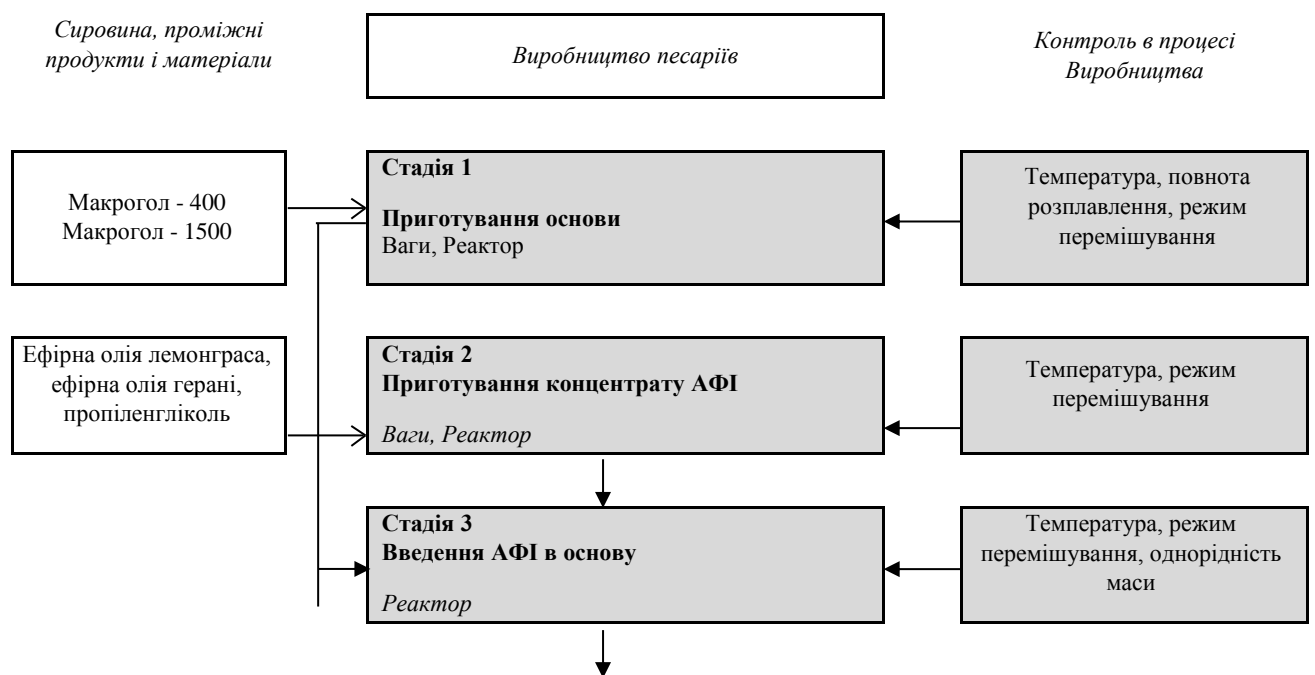


Рисунок 3.5. Залежність структурної в'язкості маси для одержання песаріїв і основи при градієнті швидкості зсуву 81 c^{-1}

Таким чином, введення АФІ в основу, гомогенізація та розлив песаріїв у форми повинен проводитися при температурі $40\text{-}45^\circ \text{C}$, а температура приготування основи для песаріїв та передача її трубопроводами також повинна проводитися при температурі 50°C [32,40]. Технологічна схема виробництва наведена на рисунку 3.6.

Технологічна схема виробництва песаріїв з ефірними оліями



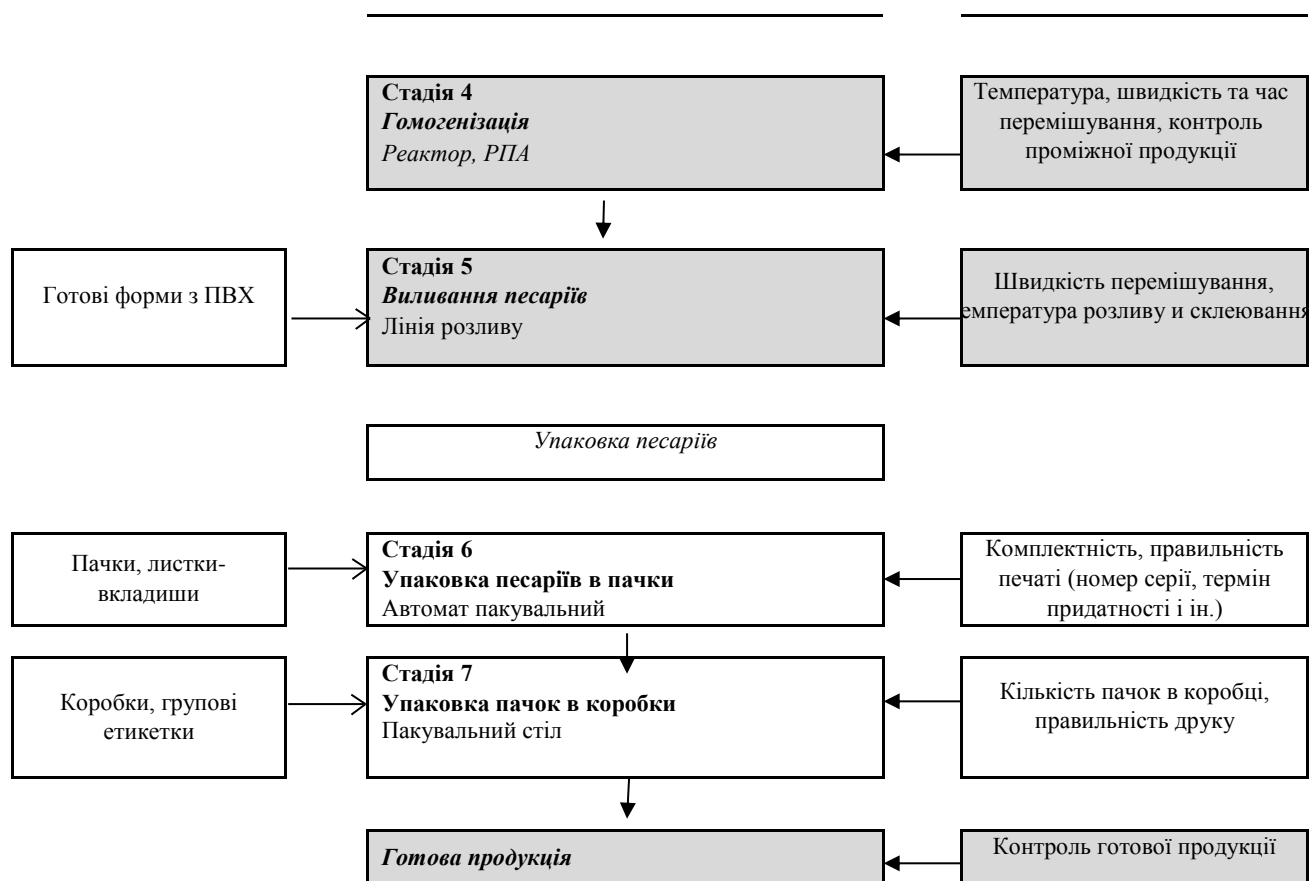


Рисунок 3.6. Технологічна схема виробництва песаріїв з ефірними оліями

Стадія 1. Приготування основи

Необхідну кількість макро голу-400 та макро голу-1500 завантажували в реактор. У рубашку реактора подавали гарячу воду і при перемішуванні суміш підігрівали до 50° С. Процес проводили до розплавлення макро голу-1500.

Стадія 2. Приготування концентрату АФІ

Необхідну кількість ефірних олій лемонграсу та герані розчиняли у пропіленгліколі до повного розчинення. Концентрат діючих речовин передавали на стадію 3.

Стадія 3. Введення АФІ в основу

В основу зі стадії 1 в реакторі при температурі 40° С вводили концентрат речовин, що діють зі стадії 2. Перемішували до отримання однорідної маси.

Стадія 4. Гомогенізація

Суміш в реакторі гомогенізували протягом 10 хвилин при температурі 40 - 45° під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом речовин, що діють у всіх шарах маси. За системою трубопроводів за допомогою насоса передавали готову масу стадію виготовлення песаріїв.

Стадія 5. Виливання песаріїв

Розлив песаріїв здійснювали автоматичною лінією. Встановлювали температуру нагріву насоса, що дозує, 40-45° С і дозу розливу маси для песаріїв. З бункера автомата за допомогою дозуючого насоса розрахована доза автоматично надходила до формованих чарунок. У цьому проводили контроль рівня маси, яка має перевищувати обмежувальну межу. Під час роботи автоматичної лінії періодично контролювали масу песаріїв. Маса одного песарію має бути від 2,95 до 3,05 г

Контурну стрічку із заповненими чарунками охолоджували в холодильній камері автомата при температурі 10-16°С до повного затвердіння протягом 20 хвилин. Далі вели послідовне виконання наступних операцій: контролювали температуру зварювання верхнього краю контурного пакування, наносили номери серії продукції в потрібній послідовності та розрізання контурної стрічки з песаріями №10 на пакувальні одиниці. Після проходження процесу відбракування, песарії передавали на наступну стадію. Песарії відбраковували за наявності таких дефектів:

- ❖ негерметична запайка чарунок з песаріями;
- ❖ недостатня наповненість чарунки песарію;
- ❖ наявність бруду на поверхні контурної упаковки;
- ❖ деформована поверхня плівки ПВХ.

Кондиційні песарії збирали до збірника, прикріплювали етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію 7.

Стадія 6. Упаковка песаріїв в пачки

Отримані песарії пакували в марковані відповідно до аналітично-нормативної документації пачки по 10 штук. В кожную пачку вкладали

інструкцію до застосування. Перевіряли комплектність та відповідність друку на пачках.

Стадія 7. Упаковки пачок в коробки

Пачки пакували в групову упаковку на пакувальному столі. У кожен коробку вкладали інструкцію застосування. Перевіряли маркування на груповій етикетці. Готову продукцію передавали на карантинний склад. Для аналізу за всіма показниками із серії готової продукції, яка сформована з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу. Після підтвердження відповідності серії препарату НД готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено наукові дослідження з розробки оптимального складу та технології отримання песаріїв протигрибкової дії для лікування вульвовагініту кандидозного.

2. За результатами мікробіологічних досліджень як оптимальну основу для песаріїв вибрали гідрофільну основу.

3. На підставі проведених досліджень осмотичної активності песаріїв було встановлено, що песарії мають достатні осмотичні властивості, щоб зменшити виділення, які притаманні вульвовагітіту кандидозному.

4. Визначення залежності структурно-механічних показників основи та маси для одержання песаріїв від температури дозволило вибрати оптимальний температурний режим ведення технологічного процесу одержання песаріїв.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до розробки та розроблено лікарський препарат у формі песаріїв для лікування вульвовагініту кандидозного.

2. На підставі фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних досліджень розроблено песарії з ефірною олією лемонграса та ефірною олією герані. Обґрунтовано склад основи для отримання песаріїв – гідрофільна основа із вмістом макроголов 1500 та 400 як 95:5.

3. За дослідженням специфіки гінекологічних захворювань, визначеннями осмотичної активності песаріїв обґрунтовано їх склад: ефірна олія лемонграса - 0,3 г, ефірна олія герані - 0,2 г, пропіленгліколь - 1,0 г, гідрофільна основа на основі макроголов до отримання песарію масою 3, 0г.

4. На підставі проведених реологічних досліджень розроблено раціональну технологію одержання препарату, а саме – температура приготування основи та її передачу трубопроводу при 50°C, процес розчинення АФІ в основі, гомогенізація та розлив песаріїв у форми при температурі 40-45°C.

5. Розроблено оптимальну технологію одержання песаріїв та складено технологічну схему виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Акушерство і гінекологія : У 2 Кн. 2: Гінекологія : підручник / кол. авторів за ред. В. І. Грищенко, М. О. Щербіни. К. : ВСВ “Медицина”, 2011. 376 с.
2. Антимикробные и ранозаживляющие свойства комбинации этанольных экстрактов и эфирных масел лекарственных растений / Л. К. Кулатаева и др. *Раст. ресурсы*. 2006. Т. 42, Вып. 2. С. 102-109.
3. Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Панцуркин В. И. Биофармацевтические аспекты создания суппозиторий с анилокаином. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11241> (дата обращения: 17.10.2021).
4. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8, № 1. С. 69–76.
5. Бегієва М. В., Криклива І. О. Аналіз ринку лікарських препаратів для лікування вагінального кандидозу. *Механізми розвитку патологічних процесів хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. І наук.–практ. інтернет–конф. з міжнар. участю, 18 жовт. 2018 р. Х. : Вид-во НФаУ. С. 42.
6. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
7. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Ширококов В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. Київ, 2004. 38 с.

8. Гінекологія : підручник / О. В. Степанівська та ін. 2-е вид. виправл. К. : ВСВ “Медицина”, 2013. 432 с
9. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториях. Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. Л. Кечин, И. А. Пухальская. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2014. Вып. 27. №18 (189). С. 234–237.
10. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Москва :Гэотар-Медиа, 2013. 624 с.
11. Грачова Ю. М., Криклива І. О. Дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці песаріїв протигрибкової дії. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 23-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 60-61.*
12. Георгиевский В. П., Комисаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. / В. П. Георгиевский, Новосибирск : Наука, Сиб. отд–ние, 2012. 333 с.
13. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М. : ГЭОТАР Медиа, 2014. 1088 с.
14. Головкин В. А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования, применения. Запорожье : Видавець, 2015. 271.
15. Державна фармакопея України / ДП „Науково-експертний фармакопейний центр”. 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с. ; Доп. 1. 2004. 494 с. ; Доп. 2. 2008. 620 с. ; Доп. 3. 2009. 280 с. ; Доп. 4. 2011. 540 с.
16. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

17. Державний реєстр лікарських засобів України – Електронний ресурс – <http://www.drlz.com.ua/>.

18. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І.М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

19. Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиторий с празиквантелом. Д. М. Романина, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. Л. Кечин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 23–27.

20. Компендіум – лікарські препарати – Електронний ресурс – <https://compendium.com.ua/uk/>.

21. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. акад. РАМН В.Н. Серова, акад. РАМН Г.Т. Сухих. 3-е изд., исп. и доп. Москва :Гэотар-Медиа, 2011. 784 с.

22. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією / Ромащенко О. В., Возіанова С. В., Руденко А. В., Яковенко Л. Ф. *Здоров'я жінчини*. 2016. № 6 (112). С. 134–143.

23. Махновец Е. Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия . *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. № 1. С. 9-15.

24. Мельникова Н. В. Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. № 1. С. 61-63.

25. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий в акушерско-гинекологической практике / А.К. Мирзабалаева / *Status praesens*. 2011. № 2. С. 57–60.

26. Орлова Т. В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы. *Вестник Воронежского*

государственного университета. 2014. №1. С. 126–133.

27. Пат. на корисну модель № U93885, МПК (2014) А 61К36/71, А61Р15/02. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань / Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Скитер С. М. заявл. і патентовл. НФаУ. № и 2014 03030 ; заявл. 25.03.14 ; опубл. 27.10.2014. Бюл. № 20. 4 с.

28. Практикум по фармакогнозии / В. Н. Ковалев и др. Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2013. 512 с

29. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика и принципы терапии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80с

30. Розробка складу та дослідження песаріїв «Клімедекс» / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, Л. М. Малоштан *Укр. журн. клін. та лаборатор. мед.* 2010. № 5 (3). С. 24–26.

31.Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности. *Вестник ВГМУ*. 2014. Т. 13, № 4. С. 162–172

32.Создание суппозиторий с рибоксином: технология, биофармацевтическая характеристика, стандартизация. Э. Ф. Степанова, А. Ю. Саенко, Д. В. Компанцев, А. Ю. Петров, И. Я. Куль. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 2.URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12862> (дата обращения: 17.10.2021).

33. Суппозитории. Современный взгляд на лекарственную форму : монография / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева, Т. В. Орлова, О. О. Курилова. Курск : КГМУ, 2017. 212 с.

34.Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.

35.Ткачук О.Ю. Розробка технології комбінованого олійного

фітопрепарату комплексної дії / О.Ю. Ігачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. – Х.:НФаУ, 2016 – Том. 1. – с. 284.

36. Туманов, В. А. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В.А. Туманов, В.В. Поканевич, Т.П. Гарник та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – №1. – С. 4-11.

37. Усенко В. А. Фармацевтичний маркетинг. *Провизор*. 2010. № 9. С. 23.

38. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

39. Ярних Т. Г., Толочко Е. В., Чушенко В. Н. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2010. Т. 44. № 10. С. 21–26.

40. Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Вивчення структурно-механічних та осмотичних властивостей песаріїв із метронідазолом та олією чайного дерева. *Укр. журн. клін. та лаборатор. мед.* 2010. № 5(3). С. 24–26.

41. Begieva M. V. Study of antifungal activity of gel for candida vulvovaginitis. *Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists And Student*, April 20, 2017. Kh. : Publishing Office NUPh, 2017. Vol. 1. P. 220.

42. Candida Infections of the Genitourinary Tract / Jacqueline M. Achkar JM Bettina C. Fries B.C. *Clin. Microb. Rev.* 2010. P. 253 –273

43. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch.*

Gynecol. Obstet. 2010; 281(4): 589-600.

44. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology : in 3 Vol. / Ed. J. Swarbrick, I. C. Boylan. 2-nd. New-York, Basel : Marcek Dekker, Inc., 2002. 3032 p.

45. Esim B. E. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010. Vol. 282, № 5. P. 515–559.

46. Frobenius W., Bogdan C. Diagnostic value of vaginal discharge, wet mount and vaginal pH - an update on the basics of gynecologic infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(4): 355-66.

47. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., Astete S.G., Ferris M.J., Norori J. et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92(6): 441-6.

48. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2010. Vol. 33, № 9. P. 324–333.

49. Zodzika J., Rezeberga D., Jermakova I., Vasina O., Vedmedovska N., Donders G. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90(1): 41-6.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
PHARMACOGNOSY DEPARTMENT

**ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
РОСЛИН**

**THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS OF THE RESEARCH OF
MEDICINAL PLANTS**

Матеріали V Міжнародної науково-практичної internet-конференції

**The Proceedings of the Vth International Scientific and Practical
Internet-Conference**

Харків

Kharkiv

2022

3. Dogan Kubra, P.K. Akman, F. Tormuk. Improvement of Bioavailability of Sage and Mint by Ultrasonic Extraction. //International Journal of Life Sciences and Biotechnology – 2019 – V.2(2) - P.122- 135.
4. Eger E.I (1962) Atropine, scopolamine and related compounds. //Anesthesiology. – 1962 - P.23.
5. Evans W.C. Tropane Alkaloids of the Solanaceae, in Hawkes. //Academic Press. London, – 2010 - V. 7 – P. 241-254.

**Дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці песаріїв
протигрибкової дії**

Грачова Ю. М, Крикливо І. О.

*Національний фармацевтичний університет,
Кафедра заводської технології ліків (м. Харків, Україна)
irinakriviliva@ukr.net*

Вступ: Запалення піхви та вульви – одна з основних причин відвідування жінками гінекологічних кабінетів. Перше місце посідають бактеріальні інфекції, за якими йдуть кандидозні інфекції. Прояви вагінального мікозу (кандидоз, молочниця) — це стійкий свербіж в інтимній області, який не припиняється тривалий час, печіння, сирнисті виділення, які часом є дуже рясними, мають неприємний кислий запах. Збудник — умовно-патогенні дріжджові гриби роду *Candida*. У невеликій кількості вони присутні на слизовій будь-якої здорової людини. При порушенні балансу мікрофлори кількість мікроорганізмів збільшується і виникають симптоми молочниці. Встановлено, що більшість жінок хоча б раз у житті хворіли на бактеріальний або грибовий вагіноз, і кожне четверте запалення вульви та піхви пов'язане з кандидозом, тобто мікозом. Останніми роками зростає кількість латентних і атипичних форм захворювання, а також хронічних та рецидивуючих процесів, резистентних до багатьох протикандидозних лікарських препаратів. Проблема захворюваності на мікози змушує медиків та фармацевтів об'єднати зусилля для їх лікування.

Метою роботи є обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів для вибору та розробки оптимальної лікарської форми для лікування наведеної вище патології.

Матеріали та методи: на підставі аналізу наукової літератури обрати активні фармацевтичні інгредієнти у складі лікарського засобу та обґрунтувати оптимальний склад основи.

Результати та їх обговорення: Провідною ланкою в терапії вульвовагінітів, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, є призначення антибактеріальних препаратів. Однак у зв'язку з неконтрольним застосуванням системних антибіотиків останнім часом спостерігається тенденція до значного зростання стійкості аеробної мікрофлори до деяких антибактеріальних препаратів. Науковими дослідженнями було встановлено, що під час використання системних антибактеріальних препаратів знищуються не лише патогенні бактерії, але й уся нормальна мікрофлора піхви, і застосування препаратів біфідо- і лактобактерій при цьому не покращує ситуацію. Локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм жінки. Його перевагою є простота і зручність застосування, відсутність абсолютних протипоказань. Тому, як лікарську форму ми обрали песарії, які зручні у застосуванні, діють безпосередньо в середовищі розмноження грибка та швидко знімають неприємні симптоми. В якості активних

фармацевтичних інгредієнтів нами були обрані ефірні олії (ЕО) – лемограса та герані, які володіють протигрибковою, протизапальною, знеболювальною дією.

Висновки. На підставі проведених досліджень встановлено актуальність розробки песаріїв з ефірними оліями для лікування вагінальних кандидозів.

Список літератури

1. Айзатулов Р. Ф., Айзатулова Э. М. Эпидемиология, патогенез и лечение кандидоза мочеполовых органов у женщин. *Здоровье женщины*. 2019. № 6. С. 52–55.
2. Кисина В. И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. *Здоровье женщины*. 2018. № 4. С. 19–22.

Розробка складу таблеток протизапальної дії

Гребенюк М. П., Манський О. А.

*Національний фармацевтичний університет,
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів (м. Харків, Україна)
maniscy@ukr.net*

Вступ. Запальні захворювання в групі жінок дітородного віку займають лідируючі позиції серед патологічних станів в гінекології [1]. На сьогодні запальні захворювання в гінекології поділяють на дві групи: з ураженням верхніх та нижніх відділів статевих органів. Також, в залежності від характеру збудника, виділяють специфічні (передаються статевим шляхом) і неспецифічні (викликаються мікроорганізмами, які є складовою частиною піхви) запальні захворювання. До гострих відносяться запалення з вираженими симптомами; до підгострих – з тривалістю від 2 до 6 тижнів; до хронічних – з перебігом більш, ніж 2 місяці зі стадіями ремісії).

До запальних хронічних захворювань неспецифічної етіології відноситься, зокрема, сальпінгіт. Причиною виникнення є потраплення патогенної мікрофлори до фаллопієвих (маткових) труб. Якщо не приділяти належної уваги до лікування, в найгіршому випадку це призводить до безпліддя. Разом з тим, прогноз захворювання є позитивним за умов своєчасного лікування.

При цьому перевагу слід віддавати лікарським засобам рослинного походження, які, порівняно АФІ синтетичного походження, виявляють низьку токсичність, мінімальну кількість побічної дії, відносну дешевизну.

Тому, ефективне лікування сальпінгіту, скорочення терміну хронічного перебігу з застосуванням фітопрепаратів є запорукою дітородного здоров'я жінки і являє безсумнівний інтерес для практичної медицини.

Метою роботи була розробка складу та технології лікарського засобу протизапальної дії для лікування неспецифічного хронічного сальпінгіту.

Матеріали і методи. При проведенні досліджень нами було використано фармакопейні методи дослідження, які характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

Як оптимальна лікарська форма нами було обрано таблетки, що обґрунтовано цілою низкою переваг перед іншими лікарськими формами.

Результати дослідження. Гранули отримували на лабораторному грануляторі. Таблетки отримували шляхом вологої грануляції. В якості основної діючої речовини ми використовували плоди аронії чорноплідної подрібнені. Як зв'язувальну речовину використовували воду очищену.

Дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів при розробці песаріїв протигрибкової дії	60
Грочова Ю. М., Криклива І. О.	
Розробка складу таблеток протизапальної дії	61
Гребенюк М. П., Манський О. А.	
Екстракти золотушника звичайного трави – перспективні субстанції для створення лікарських засобів з гепатопротекторною активністю	62
Грицик Ю. А., Кошовий О. М., Ковальова А. М., Ітьїна Т. В.	
Вивчення якісного складу органічних кислот космеї двичіперистої	63
Дейнека А. С., Журавель І. О.	
Антигістамінні властивості череди трироздільної	64
Демешко О. В., Урсун О. М.	
Дослідження температурно-часового режиму екстрагування біологічно активних сполук з трави медуни	65
Демчук Ю. В., Ніколайчук Н. О.	
Якісне та кількісне визначення амінокислот нікандри фізалісовидної	66
Дудкін К. О., Новосел О. М.	
Перспективні властивості препаратів на основі <i>Plantago major</i> L., <i>Plantago asiatica</i> L., <i>Plantago lanceolata</i> L.	68
Єренко О. К., Хортецька Т. В.	
Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту парила звичайного	69
Журавель Д. Г., Кошовий О. М., Ковальова А. М., Грицик А. Р.	
Аналіз складу зборів для профілактики захворювань урологічної системи	70
Каланча Д. В., Сагайдак-Нікітук Р. В.	
Визначення антимікробної активності м'яких лікарських форм на основі хвильнику звичайного трави екстракту густого	71
Кисличенко В. С., Бурда Н. Є., Бурак М. В.	
Вивчення рослинних пігментів молочаю облямованого трави	72
Коваль О. А., Новосел О. М.	
Вивчення мінерального складу зимолюбки зонтичної трави	73
Коврегін О. В., Владимірова І. М.	
Дослідження вмісту мінеральних елементів сировини <i>Asplenium scolopendrium</i> L. (Aspleniaceae) флори Українських Карпат	74
Крич Х. Л., Симжанич О. І., Качур І. І., Сватюк Н. І.	
Дослідження технологічних параметрів сировини золотушника канадського	76
Крюкова А. І., Іванова В. С., Ковалева Т. М., Коноваленко І. С.	
Опрацювання складу фітокомпозицій для лікування пролежнів та інших ран	77
Лавра Х. І., Шаловалова Н. В., Лисюк Р. М.	
Інтродукція <i>Macleaya cordata</i> (Willd.) R.Br. в умовах ботанічного розсадника кафедри біології Уманського національного університету садівництва та використання	79
Мамчур Т. В.	

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико – фармацевтичних технологій
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії ГРАЧОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії», керівник кваліфікаційної роботи Ірина КРИКЛИВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 239.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
2
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти- ефірна олія лемоннграсу, ефірна олія герані допоміжні речовини: пропіленгліколь, гідрофільна основа на основі макроглов 400 та 1500 як 5:95.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 3 таблицями та 9 рисунками.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Ірина КРИКЛИВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Вульвовагініт кандидозний. Етіологія та патогенез. Клінічні форми . Класифікація лікарських форм для вагінального застосування згідно вимогам ДФУ України. Супозиторії, як дисперсні системи та асортимент супозиторних основ. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	Виконано
2.	Об'єкти та методи дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	Виконано
3.	Аналіз ринку лікарських препаратів, які застосовуються для лікування вульвовагініту кандидозного. Експериментальне обґрунтування вибору основи для песаріїв. Розробка та обґрунтування технології виробництва песаріїв з ефірними оліями. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	Виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Юлія ГРАЧОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ірина КРИКЛИВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
2.	Грачова Юлія Миколаївна	Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії	Substantiation for the choice of excipients in the development of antifungal pessaries	доц. Криклива І.О.	доц. Манський О.А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій

 О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

здобувача вищої освіти

№ 109586 від «13» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Грачової Юлії Миколаївни, 3 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії / Substantiation for the choice of excipients in the development of antifungal pessaries», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

8%

21%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Юлії ГРАЧОВОЇ

**на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці
песаріїв протигрибкової дії»**

Актуальність теми. Одним з найпоширеніших запальних процесів слизової оболонки жіночих статевих органів є кандидозний вульвіт. Збудники цього захворювання – з грибки умовно-патогенної флори групи *Candida* і, в деяких випадках бактерії. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу та розробка раціональної технології песаріїв для лікування вульвовагініту кандидозного.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії такого захворювання, вульвовагініт кандидозний, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі песаріїв. Експериментально обґрунтований склад песаріїв з ефірними оліями лемограса та герані для лікування даної патології. Розроблена технологія одержання песаріїв для застосування в гінекології і складена технологічна схема виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Юлії ГРАЧОВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до

кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Ірина КРИКЛИВА

«7» грудня 2022р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Юлії ГРАЧОВОЇ

**на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці
песаріїв протигрибкової дії»**

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність на таке захворювання як вульвовагінальний кандидоз (ВВК). Вульвовагінальний кандидоз є однією з найпоширеніших причин вульвовагінального свербіжy і патологічних виділень. Захворювання характеризується запаленням, що спричинене різними видами грибів роду *Candida*. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва песаріїв для лікування вульвовагініту кандидозного.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії вульвовагініту кандидозного лікарського засобу у формі песаріїв до складу яких входять АФІ рослинного походження – ефірні олії лемонграсу та герані, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано субстанції рослинного походження – ефірні олії лемонграсу та герані, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі песаріїв в якості основи – суміш макроголів -400 та 1500 в співвідношенні як 5:95 (гідрофільна основа), використання яких забезпечує одержання стабільних при тривалому зберіганні песаріїв з необхідними фізико-хімічними та структурно-механічними показниками.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі,

базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Юлії ГРАЧОВОЇ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Олександр МАНСЬКИЙ

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 3 курсу групи Фм20(2,63)-02 Юлію ГРАЧОВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії». (Керівник: к.фарм.н., доцент Ірина КРИКЛИВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Гриценко В.І., проф. Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм20(2,63)-02 Юлії ГРАЧОВОЇ на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Юлія ГРАЧОВА до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці песаріїв протигрибкової дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія ГРАЧОВА в процесі роботи встановила загальні напрямки лікування вульвовагініту кандидозного, обґрунтувала доцільність створення та застосування песаріїв. Автором був обґрунтований оптимальний склад песаріїв та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Юлія ГРАЧОВА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина КРИКЛИВА

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юлія ГРАЧОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«08 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Олег ШПИЧАК/