

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра технології фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИБІР СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ ПЕСАРІЇВ, ЩО ПРИЗНАЧЕНІ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНІТА»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,10 д)-07

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Дарина СЕРЕДЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій

фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент Оксана ЛЯПУНОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,

к.фарм.н., доцент Юлія АЗАРЕНКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Теоретично обґрунтований підхід до розробки лікарського засобу у формі песаріїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідонем. За допомогою результатів експериментальних даних, отриманих в результаті проведених досліджень обґрунтовано склад супозиторної основи і склад препарату.

Ключові слова: бактеріальний вагініт, метронідазол, фуразолідон, супозиторна основа, вітепсол, ПЕО-основи.

ANNOTATION

A theoretically grounded approach to the development of a medicinal product in the form of pessaries containing metronidazole in combination with furazolidone. The composition of the suppository base and the composition of the drug were substantiated with the help of the results of experimental data obtained as a result of the conducted research.

Key words: bacterial vaginitis, metronidazole, furazolidone, suppository base, Vitepsol, PEO bases.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5	
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
Сучасні аспекти виробництва та практичного застосування вагінальних песаріїв для лікування агінітів.....	7	
1.1. Вагінальний кандидоз: етіологія, патогенез, лікування	9	
1.2 Технологія приготування супозиторіїв в промислових умовах.....	25	
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	31	
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....		32
2.1. Вибір загальної методології досліджень.....	32	
2.2 Об'єкти дослідження.....	33	
2.3 Методи дослідження.....	40	
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	44	
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА		
3.1 Вибір супозиторної основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініту.....	45	
3.1 Хімічні властивості лікарських засобів, що входять до складу препарату.....	45	
3.1.1 Похідні фурану.....	45	
3.1.2 Похідні імідазолу.....	48	
3.2 Лікарські рослини, що містять похідні фурану і імідазолу.....	48	
3.3 Аналізу потреби протигрибкових лікарських препаратів в аптечних організаціях м. Харкова.....	51	
3.4 Вибір супозиторної основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініту.....	51	
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	59	
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	60	
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	62	
ДОДАТКИ	67	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВ – бактеріальний вагініт

ВПГ – вірус простого герпесу

ВПЛ – вірус папіломи людини

ГПМ – супозиторна основа з олією соняшника

ГР - супозиторна основа з жиром яловичим

ГХМ - супозиторна основа з маслом бавовни

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛР – лікарська речовина

ПАР –поверхнево-активні речовини

ПЕО – поліетиленоксидна основа

ТШХ – тонко-шарова хроматографія

ВСТУП

Актуальність проблеми. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям [1]. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.

Результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Часто перевага надається інтравагінальному введенню, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин [2].

Метою роботи є експериментальне обґрунтування та розробка складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідонам.

Завдання дослідження. Для реалізації мети кваліфікаційної роботи необхідно було вирішити ряд завдань:

1. Провести аналіз літератури для підтвердження актуальності і необхідності експериментального обґрунтування та розробки складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідонам.

2. Зробити аналіз потреби в антибактеріальних лікарських препаратах.

3. Вибрати оптимальні супозиторні основи для обраної лікарської форми.

4. Вивчити вплив ПАР на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону.

5. Провести дослідження антимікробної активності розробляємих супозиторіїв.

6. Провести дослідження впливу консервантів на мікробіологічну стабільність лікарської форми.

7. Розробити склад та раціональну технології інтравагінальних супозиторіїв біоцидної дії для лікування неспецифічних вагінітів.

Предметом дослідження стала розробка складу та технології виготовлення лікарського засобу у вигляді песаріїв для лікування бактеріального вагініту.

Об'єкти дослідження: діючі речовини – метронідазол, фуразолідон; допоміжні речовини - основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова).

Методи дослідження. При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати зразки як вихідних речовин, так і лікарських форм .

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи були апробовані на X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є.В. 10-11 травня 2023 р.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 61 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 4 таблицями та 2 рисунками. Список використаної літератури містить 46 джерел, у тому числі 10 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сучасні аспекти виробництва та практичного застосування вагінальних песаріїв для лікування вагінітів

Перші дослідження вагінальної екосистеми датовані ХІХ ст. і пов'язані з описом Альбертом Додерлейном ролі та значення лактобактерій. Подальші дослідження показали, що інші аеробні та анаеробні бактерії також присутні у піхві й утворюють вагінальну екосистему. Ця фізіологічна бактеріальна флора створює складну та замкнуту екосистему, яка може змінюватися залежно від віку жінки, її гормонального стану, статевої активності, проведених інтравагінальних маніпуляцій, прийому ліків та впливу на слизову оболонку піхви зовнішніх речовин [1].

Зміни кількісного та якісного співвідношення вагінальної бактеріальної флори за відсутності інфекційного фактора раніше називалися неспецифічним вагінітом, а тепер мають назву «бактеріальний вагіноз» (БВ). БВ характеризується зменшенням числа лактобактерій, що продукують перекис водню, та збільшенням кількості інших мікроорганізмів, таких як анаеробні бактерії *Gardnerella vulgaris*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas* spp., *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp. та багато інших.

Розростання колоній гарднерели призводить до утворення на поверхні епітеліальних клітин піхви біоплівки, багатой протеолітичними ферментами. Вона спричиняє відшарування епітелію і, таким чином, сприяє появі місць для колонізації іншими анаеробами [1, 2]. Зміни екосистем піхви, що спостерігаються при БВ, також роблять середовище більш сприйнятливим до розвитку супер інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2), *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis*. Також зростає ризик зараження й передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Крім того, хронічний БВ асоціюється із персистенцією вірусу папіломи людини (ВПЛ), через що збільшується ризик виявлення аномальних клітин під час цитологічного дослідження, а отже, за певних сприятливих умов, - і ризик розвитку дисплазії шийки матки. Нелікованих

БВ також є фактором ризику інфекцій верхніх статевих шляхів, наприклад уражень ендометрія та придатків.

У вагітних жінок БВ є фактором ризику спонтанного викидня або передчасних пологів [2]. Дисбаланс у складі вагінальної бактеріальної флори, зменшення кількості видів *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*) призводить до зміни рН піхви, наслідком чого може бути поява патологічних та симптоматичних надмірних вагінальних виділень.

Вагінальні виділення є домінуючим симптомом БВ, часто різного кольору та запаху, також при цьому можуть бути присутні відчуття дискомфорту, печіння, свербіжу, набряк слизової та диспареунія. Клінічна картина вагінальних інфекцій та біохімічні зміни залежать від того, чи викликана інфекція аеробними, анаеробними бактеріями чи грибовими збудниками.

Мікробіом виконує захисну функцію, змагаючись за поживні речовини та точки адгезії. Порушення мікробіому піхви можуть виникнути під впливом антибіотикотерапії, під час менопаузи, вагітності, внаслідок впливу мікроорганізмів, застосування гормональних препаратів та імуносупресії. Порушення складу вагінальної мікробіоти ведуть до зміни кислотності (рН) вагінального секрету, що може супроводжуватися незначними симптомами або ж мати безсимптомний перебіг. У цих ситуаціях вимірювання вагінального рН має діагностичне значення для виявлення раннього безсимптомного, неспецифічного вагінального запалення. Аномальний показник рН має спонукати лікаря до призначення оптимальної ранньої терапії.

Виходячи з етіології, неспецифічні вагінальні інфекції можуть бути бактеріальними та небактеріальними. Найчастіше діагностуються бактеріальні інфекції — БВ (20-60%), інфекції, викликані грибами роду *Candida* (17-39%), та інфекції, спричинені трихомонадою (4-30%).

За статистикою, майже кожна жінка хоча б раз у житті стикається з бактеріальною або грибковою вагінальною інфекцією [1, 2]. Найбільш частим збудником грибкових вагінітів є гриби роду *Candida* (*Candida albicans* є причиною 80-92% випадків вагінальних та вульварних мікозів); інфікування іншими видами відбувається рідше. Цукровий діабет, антибіотикотерапія та імуносупресія є основними факторами, що сприяють швидкому росту дріжджових колоній [1]. Бактеріологічні дослідження (мазок на флору або бакпосів) для визначення причини інфекції потребують певного часу й не завжди доступні. Тому до отримання їх результатів доцільним є застосування антисептичних препаратів, ефективність яких описана у численних звітах [3, 4].

1.1 Вагінальний кандидоз: етіологія, патогенез, лікування

Вульвовагінальний кандидоз залишається однією з найважливіших проблем у дерматовенерології, гінекології і мікології. Надзвичайно широка поширеність захворювання, його стійкість до терапії і тривале протікання, змушують багатьох лікарів звертати увагу на причини, що призводять до розвитку кандидозної інфекції і зумовлюють її існування. З іншого боку, останнім часом все частіше доводиться стикатися з необґрунтованими підходами до діагностики та лікування вагінального кандидозу, що виникають від недостатньо повної орієнтації лікарів у сучасних питаннях етіології, епідеміології і патогенезу. Збудник захворювання - дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Найбільш часто (95%) піхву уражається грибами *Candida albicans*, рідше - *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* та інші. Гриби роду *Candida* є одноклітинні аеробні мікроорганізми розмірами від 1,5 до 10 мкм округлої форми. Для росту і розмноження грибів оптимальні температура 21-37 ° С і слабо кисле середовище.

При збереженні провідної ролі *C. albicans* у етіології вагінального кандидозу всередині цього виду відзначається тенденція до збільшення числа стійких до антимікотиками штамів (до 10%) [129]. Інші види *Candida* виділяються в 15-30% випадків вагінального кандидозу за даними іноземних

дослідників [47], а в Україні, як правило, з меншою частотою. За останні 10 років поширеність вагінального кандидозу, викликаного не-*albicans* видами, збільшилася майже вдвічі [34].

Відмінна від *C. albicans* етіологія відзначається частіше в жінок старше 35 років або ті, що використовують бар'єрні контрацептиви [46]. В даний час кандидоз піхви, викликаний не-*albicans* видами, за кордоном схильні відносити до так званого ускладненого вагінального кандидозу [24]. Це мотивують тим, що не-*albicans* етіологія асоціюється з хронічними рецидивуючими формами захворювання, а також з ВІЛ-серопозитивністю [34]. На наш погляд, така оцінка є недостатньо обґрунтованою. Хронічний і рецидивуючий характер інфекції, викликані більш рідкісними видами *Candida*, приймають при неправильній тактиці лікування, прийнятої не на підставі результату лабораторної діагностики, а довільно за традиційною схемою. Разом з тим, не-*albicans* етіологія нерідко зустрічається з більшою частотою незалежно від перебігу захворювання, наприклад у деяких етнічних групах (зокрема, в африканської раси [38]), географічних областях (Середземномор'я, Близький Схід [6]). При вагінальному кандидозі як ендогенної інфекції його етіологія може відбивати особливості кандидної колонізації порожнини рота і кишечника (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) або шкіри (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*), а та, в свою чергу, - особливості дієти і побутових умов. Не виключаються й інші фактори, що визначають більшу питому вагу рідких видів, незалежно від перебігу захворювання або стану імунітету.

Другим після *C. albicans* збудником, який виділяється при вагінальному кандидозі, є *C. glabrata* [29]. Частота виділення цього виду складає від 15 до 30%. *C. glabrata* значно частіше виділяється при вагінальному кандидозі на фоні цукрового діабету [10], носійство і захворюваність інфекцією, викликані цим видом, асоціюються також із ВІЛ інфекцією [36]. Вагінальний кандидоз, викликаний *C. glabrata*, нерідко протікає в хронічній рецидивуючій формі, в 7% збудники стійкі до імідазольним антімікотікам

[37]. При лікуванні ними змішаної (*C. albicans* разом з *C. glabrata*) інфекції відбувається селекція *C. glabrata* [39].

Третє місце в різних дослідженнях займають різні види *Candida* - звичайно *C. tropicalis* [89], але іноді - *C. krusei*, *C. parapsilosis* та інші дріжджові гриби, зокрема *Saccharomyces cerevisiae* [4,12]. Менш часто при вагінальному кандидозі виділяють *C. kefir* і *C. guilliermondii*, дуже рідко інші види *Candida*.

Епідеміологія та розположувачі фактори

Захворюваність вагінальним кандидозом за останні 20 років різко зросла [105]. В даний час кандидоз стоїть на другому після бактеріального вагінозу місці серед всіх інфекцій піхви [10, 18,40] (за іншими даними, на першому з частотою близько 20% [22]) і є однією з найбільш поширених причин звернення до гінеколога [24,28].

Поширеність вагінального кандидозу неоднакова в різних вікових групах. До настання менархе захворювання зустрічається вкрай рідко [106]. У 20-річних відзначається різке зростання поширеності, але пік її приходить на наступні двадцять років. До 25 років більш ніж половині жінок, що відвідують хоча б один раз ставився діагноз вагінального кандидозу [7,39]. Після менопаузи вагінальний кандидоз зустрічається в цілому рідше [42], але частіше у жінок, які приймають препарати естрогенів.

В цілому в популяції поширеність вагінального кандидозу вважається більш високим, ніж реєстрована, що показують анонімні опитувальники [18]. Згідно з ними, 75% жінок дітородного віку мали один епізод вагінального кандидозу, а 50% - повторний епізод. За даними, отриманими при диспансеризації і звітах гінекологічних клінік, поширеність вагінального кандидозу і носійства становить близько 10-20% [7,27,41].

Основними факторами ризику по вагінальному кандидозу вважаються вагітність, використання засобів контрацепції, лікування антибактеріальними антибіотиками і цукровий діабет. Однак у більшості жінок не вдається виявити чіткий сприяючих чинників [13].

Колонізація і захворюваність кандидозом зростають під час вагітності, зустрічаючись не менш ніж у 30% і 20% вагітних, відповідно [21,45] в цілому при вагітності захворюваність вагінальним кандидозом зростає приблизно на 10-20% [47,44]. Перший епізод вагінального кандидозу у багатьох жінок відзначається саме у період вагітності. Найбільш високий ступінь колонізації відзначається в останньому триместрі і у первісток [45]. При цьому зберігається вплив інших факторів. Так, в одному з досліджень кандідна колонізація частіше відзначалася у вагітних латиноамериканського і африканського походження, а також у раніше користувалися гормональними контрацептивами [25], в іншому - у хворих з імунодефіцитом на фоні ВІЛ [21]. Є відомості про те, що, незважаючи на доволі часте використання антибіотиків під час вагітності, не відзначається асоційованого з ним росту захворюваності вагінальним кандидозом [44].

Антибактеріальні засоби є одним з основних факторів ризику [33] поряд з гормональними контрацептивами [36, 43]. При цьому до кандидозу повертають не тільки пероральні антибіотики, але і місцевої дії препарати, що містять йод, вагінальні форми кліндаміцину і метронідазолу. Антибактеріальні засоби виступають як сприяючий чинник тільки на тлі існуючого кандидоносійства, їх вплив короткочасно, тобто асоціація з захворюваністю існує тільки при недавньому застосуванні антибіотиків [31].

Захворюваність кандидозом піхви, поряд з вагінітами іншої етіології, вище у хворих на цукровий діабет [8, 16].

Одним з найбільш значущих чинників, сприяючих до вагінального кандидозу, є контрацепція. Незважаючи на те, що більш висока захворюваність асоціюється з використанням різних засобів контрацепції, в числі факторів ризику виділяються насамперед пероральні гормональні контрацептиви, а з них - препарати першого покоління з високим вмістом естрогенів [11].

Внутрішньо маткові засоби більшою мірою асоціюються з бактеріальними інфекціями, ніж з кандидозом [26, 33], особливо в порівнянні

з гормональними контрацептивами [42]. Проте їх значення слід враховувати через можливість вертикальної передачі інфекції. Сперміциди, зокрема ноноксинол [9], що використовуються в поєднанні з діафрагмою, також вважаються чинником ризику [24].

Особливості дієти, гігієни, в тому числі з використанням спеціальних засобів (тампони, прокладки), носіння тісного одягу в даний час не розглядаються як істотні фактори ризику [11].

Значення статевого шляху передачі при вагінальному кандидозі невелика, хоча його можливість (при статевому контакті від жінки до схильного чоловіка) не заперечується. Проміскуїтет не супроводжується підвищенням частоти колонізації або інфекції, і в порівняльному дослідженні частота носійства та інфекції виявилася вищою у жінок з моногамними статевими стосунками [41]. Захворюваність і частота носійства у повій схильні до впливу тих же факторів, що і в іншій популяції: віку та застосування гормональних контрацептивів [10,42].

Незважаючи на те, що найбільш висока захворюваність відзначається з початком статевого життя і роками її найбільшої активності, число епізодів вагінального кандидозу не залежить ні від числа статевих партнерів (чоловіків), ні від частоти коїтусів [27, 35]. Тим не менш, елімінація *Candida spp.* в порожнині рота і на слизовій статевого члена партнера призводить до меншої частоті рецидивів. З більш високою захворюваністю асоціюються часті орально-генітальні контакти (джерелом збудника служить порожнину рота партнера) [41]. У свою чергу, спостерігались випадки сімейної інфекції, з частотою кандідних баланітів у чоловіків жінок, що страждають хронічним рецидивуючим вагінальним кандидозом, що наближається до 6%.

У більшості випадків вагінальний кандидоз є ендогенною інфекцією, наслідком піхвового кандидоносійства. Джерелом його можуть бути *Candida spp.*, що мешкають або тимчасово мешкали в кишківнику, порожнини рота, на шкірі або в зовнішньому середовищі. Екзогенне інфікування

Saccharomyces cerevisiae відзначається у жінок, працюючих з пекарськими або пивними дріжджами [43].

Вульвовагінальний кандидоз, у тому числі його рецидивуючі і персистуючі форми, не є ВІЛ асоційованою інфекцією. Захворюваність у інфікованих і неінфікованих ВІЛ жінок суттєво не відрізняється [32].

Патогенез

Властивості *Candida spp.*, що зумовлюють патогенез різних форм кандидної інфекції, описані і при вагінальному кандидозі. Ступінь адгезії до вагінального епітелію корелює з наявністю симптомів кандидного вагініту [19]. Адгезія до вагінальним епітеліоцитів підвищується при цукровому діабеті і вагітності, вона найбільш висока при сполученні цих основних факторів ризику [46]. Протеолітична і ліполітична активність *Candida spp.* при активному вагінальному кандидозі вище, ніж у носіїв [43]. Існує чітка кореляція між ступенем кандидної колонізації і інфекції [47].

У міцеліальних фази *C. albicans* пенетрують ороговілі епітеліоцити [45]. *C. albicans* проникає і виживає в глибоких шарах цервікального і вагінального епітелію. Псевдоміцелій проникає вглиб до 4-6 шарів епітелію, відстань між ним і під слизовою місцями не перевищує товщину 5-6 сплюснені епітеліоцитів [22]. Проникнення всередину клітин поряд з цілісністю манопротехнової оболонки дозволяє грибам протистояти факторам захисту макроорганізму [47].

Таким чином, початкові стадії процесу - адгезія, проростання, ріст, характер інвазії і зміна стадії колонізації стадією інфекції при вагінальному кандидозі в цілому такі ж, як і при поверхневому кандидозі інших локалізацій.

Найбільшу цікавість в патогенезі представляють фактори, що знижують опірність макроорганізму. У більшості випадків вагінального кандидозу, у тому числі при його хронічному рецидивуючому перебігу, не вдається виявити будь-який стан, однозначно розположуючий до інфекції. У зв'язку з цим вважається, що в патогенезі беруть участь багато факторів, що

знаходяться в складній взаємодії. До них традиційно відносять дисбаланс мікрофлори піхви, вплив полових гормонів та імунодефіцит.

Зміни складу мікрофлори піхви приділяють увагу багато авторів. Відомо, що за відсутності *Candida spp.* число інших мікроорганізмів у піхві збільшується [9], а лікування антибактеріальними засобами приводить до зростання числа *Candida spp.* Однак конкретні взаємовідносини мікроорганізмів і їх роль у розвитку кандидної колонізації та інфекції залишаються нез'ясованими.

Основним компонентом вагінальної мікрофлори є лактобацили різних видів, їх вміст у нормі становить $1 \text{ г } 10^7\text{-}10^9 \text{ КУО / мл}$. Лактобацили виробляють молочну середу, підкисляючи середовище (норма $\text{pH} < 4,5$), а також ряд мікробіцидних факторів і перекис водню (рахунок H_2O_2), за яких пригнічується ріст багатьох мікроорганізмів, насамперед бактерій. Відзначено також придушення гермінації і зростання *S. albicans* в присутності лактобацил [19].

Не всі лактобацили здатні до утворення перекису водню. В одній з робіт спостерігали зворотне відношення між кількістю продукують H_2O_2 лактобацил і *Candida spp.*, А також те, що кандідна колонізація відбувається при переважанні продукують перекис штамів [35]. За іншими даними, при кандідної вагінальної колонізації зберігається нормальний "захисний" морфотип лактобацил [17]. У порівняльному дослідженні було показано, що при вагінальному кандидозі, в тому числі його хронічної рецидивуючій формі, зберігається загальна кількість лактобацил і переважання звичайних видів [26]. Крім того, повна елімінація лактобацил не призводить до зростання кандідної колонізації або інфекції [43]. Лікарська практика також показує, що, на відміну від бактеріального вагінозу, більшість випадків вульвовагінального кандидозу не супроводжується помітним зниженням числа лактобацил.

Допускається роль інших бактерій - членів мікрофлори піхви в протистоянні кандідної колонізації. Бактерії конкурують з *Candida spp.* за

поживні речовини, рецептори адгезії, виділяють фунгіцидні фактори. Припущено, що грамнегативні бактерії більшою мірою антагонізують з *Candida spp.*, ніж грампозитивні [10]. Була виявлена асоціація кандидозного вагініту з переважанням грампозитивних коків і грамнегативних бацил [17]. Поза кандидної інфекції найчастіше є зворотне взаємовідношення між виділенням *Candida spp.* і *Peptostreptococcus*, грам позитивними коками і бацилами [42].

В цілому слід визнати, що зміни аеробної та анаеробної мікрофлори піхви при кандидозі в більшості випадків виражені слабо і не дозволяють стверджувати про наявність дисбактеріозу, що вимагає медикаментозної корекції.

Вплив жіночих статевих гормонів і гормональних контрацептивів, що сприяє розвитку інфекції, з сучасних позицій представляється більш різнобічним і складним у порівнянні з тим, що було відомо про нього раніше. Найбільш часто згадуваними механізмами дії гормонів були підвищення вмісту глікогену в епітеліоцитах і зрушення рН [73, 42, 45]. Крім того, допускалося пряма стимулююча дія естрогенів на зростання грибів [40]. Безсумнівно, велика насиченість епітелію легко доступними джерелами енергії поряд з підвищенням рН в певній мірі сприяють кандидозній колонізації. Тим не менш, рН при вагітності суттєво не змінюється [43]. Прямий вплив гормонів на ріст вагінальної флори також остаточно не доведено. Встановлено, що вагінальна рідина у вагітних, у приймаючих гормональні контрацептиви і у жінок контрольної групи однаково стимулює зростання *Candida spp* [14]. З іншого боку, в експерименті естрогени сприяють кандидної колонізації піхви і збільшення кількості і складу вагінальної мікрофлори [36].

Увага сучасних дослідників більшою мірою залучено до впливу статевих гормонів на будову епітелію, що сприяє кращій адгезії до нього. Естрогени підвищують авідність вагінального епітелію до *Candida spp.* [18]. Відомо, що прогестерон також стимулює адгезію грибів до епітелію

геніталій [35]. Більш того, клітини дріжджів мають рецептори, що розпізнають статеві гормони [39].

Значний інтерес представляє взаємодія статевих гормонів і механізмів імунологічного захисту при кандидозі. Під час вагітності та при прийомі гормональних контрацептивів знижуються функції лімфоцитів [41]. Естрогени пригнічують функції НК клітин і нейтрофілів. Прогестерон, діючи на моноцити, пригнічує бласттрансформації лімфоцитів на антигени *Candida* [47]. У фолікулярної фази менструального циклу хворих рецидивуючим вагінальним кандидозом відзначається зниження IFN γ і проліферативної відповіді Т лімфоцитів при стимуляції антигенами *C. albicans* в порівнянні з лютеїною фазою і обстежуваними з контрольної групи [24].

Рецидивуючий характер і хронічний перебіг вагінального кандидозу пояснюють по різному. Однією з найбільш поширених концепцій до недавнього часу була теорія реінфекції. Відповідно до неї, після лікування попереднього епізоду вагінального кандидозу відновлення симптомів інфекції обумовлено перш за все проникненням *Candida spp.* в піхву ззовні: з резервуару у власному організмі (наприклад, кишечника) або зовнішнього середовища (від статевого партнера). Носійство грибів у кишківнику в даний час не розглядається як важлива причина рецидивів [43]. Проте, відсутність ректального носійства іноді буває пов'язано з меншим ступенем колонізації і захворюваністю [13]. Ендометрій не є резервуаром збудника [23]. Раніше допускалося, що гриби можуть вражати ендометрій і зберігатися в ньому, знову інфікуючи піхву під час менструації. Екзогенне зараження від статевого партнера як часта причина реінфекцій також мало ймовірно [44].

В даний час встановлено, що рецидиви вагінального кандидозу, як правило, викликаються одним штамом гриба [40]. Причину хронічного і рецидивуючого перебігу схильні пояснювати станом організму хворої, перш за все - особливостями захисної системи піхви.

Імунологічні складові системи антиінфекційної захисту піхви піддалися ретельному дослідженню лише в останні роки. Виявилося, що вони

багато в чому схожі з механізмами захисту порожнини рота та шкіри, але при цьому мають ряд відмінних властивостей. У слизовій і підслизовій містяться клітини Лангерганса і макрофаги, що мають антигени лімфоцитів. Т-лімфоцити підслизової здатні до міграції в епітелій. Т-лімфоцити піхви відрізняються переважанням CD4 + рецепторів і більш високим, ніж у периферичній крові, імунорегуляторний індекс [40]. Крім того, зміст g / d T лімфоцитів в вагінальної підслизової набагато вище, ніж в інших середовищах організму (15-50% і 3%, відповідно) [19]. CD4 + Т-лімфоцити піхви відрізняються від лімфоцитів периферичної крові та деякими іншими властивостями, зокрема - не розпізнають деякі антигени. У тканині піхви і в секреті переважають імуноглобуліни класів G і A, здебільшого виробляються поза піхви.

Ряд досліджень показали зниження фагоцитів із-за деяких клітинних реакцій при рецидивуючому вагінальному кандидозі [29], однак у значно більшій кількості робіт істотних змін у порівнянні з контрольними групами не відзначалося [42, 37]. Рецидивуючий вагінальний кандидоз не асоціюється також із дефіцитом секреторного і загального IgA, хоча дефекти покриття грибкових клітин S-IgA або руйнування імуноглобуліну кандидозним протеїназ можуть мати місце [17].

При ВІЛ інфекції носійство і захворюваність підвищуються з розвитком імунодефіциту при рівні CD4 + Т-лімфоцитів нижче 500/мл. У той же час при дослідженні лімфоцитів периферичної крові хворих при загостренні рецидивуючого вагінального кандидозу і поза ним, як правило, не виявляється відмінностей з контрольною групою. У зв'язку з цим було висловлено припущення про те, що захворювання не передує загальний розлад Т - клітинного імунітету як сприяючий чинник, а зниження реактивності в сповільненій шкіряній пробі у частини хворих обумовлюється імунологічними змінами під час захворювання [37]. Розлад імунітету при вагінальному кандидозі має переважно місцевий характер [14,38].

Відзначається асоціація вагінального кандидозу з atopічним станом, зокрема із сезонним алергічним ринітом та харчовою алергією, вагінальний кандидоз часто супроводжується позитивною шкірною пробою негайного (I / III), але рідко уповільненого (IV) типу [93,120,140,114]. Данні також показали, що більшість пацієток з хронічним рецидивуючим вагінальним кандидозом дає реакції I (атопічного) типу наантигени *C. albicans*, а близько 20% з них має atopічний анамнез.

У більшості жінок з активним ВК виявляються високі рівні IgE в вагінальній рідині [13]. У той же час підвищується вміст простагландину E [21, 38], який, як відомо, пригнічує дію на опосередковану макрофагами проліферацію лімфоцитів у відповідь на антигени *Candida*. Крім того, PGE2 стимулює гермінацію *C. albicans* [46]. Через 16-18 годин після появи на вагінальній слизовій антигенів *Candida spp.* відзначається посилене утворення прозапальних цитокінів 1 типу, а також гістаміну [36], який стимулює утворення PGE [21, 47].

Ці та інші дані дозволили припустити, що за відсутності істотних змін лімфоцитів периферичної крові в тканини піхви розвивається локалізований специфічний імунодефіцит по відношенню до антигенів *Candida*. За цитокінового статусу цей імунодефіцит відповідає профілю Th2, з переважанням IL-4 [10], і залежних від нього реакцій I типу гіперчутливості [39]. Оскільки Th1 і Th2 реакції взаємно пригнічують одна одну, стає ясною ймовірна природа ослабленою захисту піхви від *Candida*, а саме - придушення протективних реакцій Th1 профілю. Це може обумовлюватися різними факторами. Зокрема, перевага Th2 реакцій пояснюють антигенної перевантаженням при кандидній колонізації [39]. Зниження антигенного навантаження після проведеного етіотропного лікування призводить до відновлення нормальної імунореактивності.

Слід враховувати також імуномодуляцію антигенами *Candida* і вплив статевих гормонів.

Співвідношенням реакцій Th1 і Th2 профілів пояснюють і різні варіанти перебігу кандидозу. Так, маніфестні форми кандидозу при вираженій колонізації (позитивна мікроскопія, більше $1 \text{ г } 10^4 \text{ КУО Candida / мл}$) можуть бути обумовлені зниженням Th1 реакцій при підвищенні Th2, маніфестні форми при слабкій колонізації (негативний результат мікроскопії, менше $1 \text{ г } 10^3\text{-}10^4 \text{ КУО Candida / мл}$) - підвищенням Th2 при зберіганню Th1 профілі, а неманіфестні форми при вираженій колонізації-зниженням реакцій обох типів. Було проведено імунологічне обстеження 25 пацієнток з хронічним рецидивуючим і (4 випадки) персистуючим вульвовагінальним кандидозом. Оцінювалися імунологічний статус (число лейкоцитів і лімфоцитів, фагоцитоз, імуноглобуліни, а також рецептори CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD71, і CD72 лімфоцитів [39].

Крім того, всім хворим виконувалося обстеження на тип гіперчутливості до антигенів *S. albicans*. В обстеженій групі переважало зниження CD4 + Т лімфоцитів, як правило, у поєднанні з підвищенням маркерів ранньої активації (CD25, або рецептор до IL-2). Крім того, нерідко відзначалося зниження CD3, CD16 і підвищення CD71. Останнім показниками більшою мірою відповідали часті рецидиви і тривалий перебіг захворювання [39].

Дослідження профілів гіперчутливості дало в цілому варіабельні результати. Так, відсутність сповільненою (Т-клітинної) гіперчутливості спостерігалось не в усій групі, але збігалось з наявністю виділень, плівок нальоту при огляді та / або виявленням збудника при мікроскопії. Переважно IgE-залежний тип реакцій на антигени *Candida* відзначався у хворих з atopічною схильністю і наявністю алергічних реакцій в анамнезі. Хворі з цим типом реакцій, як правило, скаржилися на інтенсивний свербіж. Цитотоксичний і імунокомплексний (II і III) типи реакцій зустрічалися з не меншою частотою, ніж IgE, незалежно від наявності atopічного анамнезу [39].

У порівнянні з групою хворих на хронічний кандидозом шкіри та слизових оболонок, у хворих на хронічний вульвовагінальним кандидозом не виявили універсального зниження Т- клітинних реакцій і уповільненою гіперчутливості. Крім того, високі рівні ЦВК та наявність імунокомплексних реакцій відзначалися набагато рідше.

Кандидоз піхви у вагітних не асоціюється з передчасними пологами і недоношеністю [25], хоча роль вагінальних інфекцій як їхня причина взагалі не заперечується [40]. Деякі дані вказують на низьку ймовірність зараження новонароджених при проходженні через родові шляхи, зокрема - помірне кандидоносійство в піхву перед родами [5, 44], а також не менш часті виділення грибів з порожнини рота і молочниці у новонароджених після кесарева розтину [46]. На це ж вказує, і різке зниження захворюваності молочницею новонароджених після проведення санітарно-гігієнічних заходів в пологових будинках [18]. Тим не менш, передача *Candida spp.* новонародженим від хворих вагінальним кандидозом матерів відбувається в 70-85% випадків [15,41].

Генітальний кандидоз не відноситься до захворювань, що передаються статевим шляхом, але часто є їх маркером. Гриби належать до умовно-патогенної флори, що мешкає в нормі на поверхні шкірних покривів і слизових оболонок, у тому числі піхви. Однак при певних умовах (зниження загальної та місцевої резистентності, прийом антибіотиків, оральних контрацептивів, цитостатиків і глюкокортикостероїдів, цукровий діабет, туберкульоз, злоякісні новоутворення, хронічні інфекції та ін) вона може викликати захворювання. При цьому підвищуються адгезивні властивості грибів, які прикріплюються до клітин епітелію піхви, викликаючи колонізацію слизової оболонки і розвиток запальної реакції. Зазвичай кандидоз зачіпає тільки поверхневі шари вагінального епітелію. У рідкісних випадках долається епітеліальний бар'єр і відбувається інвазія збудника в підлегли тканини з гематогенної дисемінацією [15,41].

Отримано дані про те, що при рецидивуванні урогенітального кандидозу основним резервуаром інфекції є кишечник, звідки гриби періодично потрапляють у піхву, викликаючи загострення запального процесу.

Інфікування новонароджених грибами *Candida* найбільш часто відбувається інтранатально [15,41].

Класифікація.

Розрізняють гострий (тривалість захворювання до 2 міс) і хронічний (рецидивуючий, тривалість захворювання більше 2 міс) урогенітальний кандидоз.

Симптоми вагінального кандидозу:

Вагінальний кандидоз викликає скарги на свербіж, печіння в піхві, творожисте виділення зі статевих шляхів. Свербіння і печіння посилюються після водних процедур, статевого акту або під час сну. Залучення до процесу сечових шляхів призводить до дизуричних розладів [15,41].

Діагностика вагінального кандидозу:

Діагностика вагінального кандидозу ґрунтується на скаргах, даних анамнезу (умови для виникнення кандидозу) і результатах гінекологічного дослідження. У гострому періоді захворювання в запальний процес вдруге втягується шкіра зовнішніх статевих органів. На шкірі утворюються везикули, вони розкриваються і залишають ерозії. Огляд піхви і піхвової порції шийки матки за допомогою дзеркал виявляє гіперемію, набряк, білі або сіро-білі творожисті накладення на стінках піхви. До кольпоскопічних ознакам вагінального кандидозу після фарбування розчином Люголя відносяться мілкокраплинне вкраплення у вигляді «манної крупи» з вираженим судинним малюнком. При хронічному кандидозі переважають вторинні елементи запалення - інфільтрація тканин, склеротичні і атрофічні зміни [31].

Найбільш інформативно в діагностичному плані мікробіологічне дослідження. Мікроскопія нативного або забарвленого по Граму вагінального

мазка дозволяє виявити спори і псевдоміцелій гриба. Гарним доповненням до мікроскопії служить культуральний метод - посів вагінального вмісту на штучні живильні середовища (середа Сабуро, 5% кров'яний агар). Культуральне дослідження визначає видову приналежність грибів, а також їх чутливість до антимікотичним препаратів.

До додаткових методів при вагінальному кандидозі відносяться дослідження мікробіоценозу кишечника, обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом, аналіз глікемічного профілю з навантаженням.

Лікування вагінального кандидозу:

Лікування вагінального кандидозу повинно бути комплексним, не тільки з впливом на збудник захворювання, але і з усуненням певних чинників. Рекомендують відмову від прийому оральних контрацептивів, антибіотиків, глюкокортикостероїдів, цитостатиків, проводять медикаментозну корекцію цукрового діабету. В період лікування і диспансерного спостереження рекомендується використання презервативів.

На другому етапі лікування проводять корекцію порушеного мікробіоценозу піхви [31].

Критеріями виліковності вважають відсутність клінічних проявів і негативних результатів мікробіологічного дослідження. При неефективності лікування необхідно провести повторний курс за іншими схемами.

Профілактика вагінального кандидозу полягає в усуненні умов для його виникнення.

Лікувальні заходи в разі вульвовагінального кандидозу передбачають застосування препаратів, які вживають перорально, і ліків місцевого використання; ефективність усіх цих препаратів досягає понад 80 % [31]. Вагінальні азолеві мазі та свічки, наприклад з клотримазолом, терконазолом і бутоконазолом, залишаються найчастіше рекомендованими, курс лікування - 3-7 днів. Деякі препарати продаються без рецепта. Серед засобів, які вживають перорально, кетоконазол значною мірою замінено флуконазолом

через сприятливіший профіль побічних ефектів останнього. Одноразова доза флуконазолу виявилася настільки ж ефективною, як і вагінальні засоби, і має таку саму вартість, однак його не можна використовувати в період вагітності [39]. Основний курс лікування жінок з рецидивами вульвовагінального кандидозу триває 14 днів, після цього їм призначають щотижневий медикаментозний підтримувальний курс упродовж принаймні шести місяців [35]. Показано, що така схема допомагає запобігти рецидивам у 90 % жінок протягом курсу підтримувальної терапії [35]. Хоча інші за albicans різновиди Candida мають тенденцію досягти вищих мінімальних концентрацій, чутливих до азолів, кількість активного засобу у звичайно використовуваних препаратах здебільшого достатня для лікування [35].

Найбільш ефективним препаратом місцевого і загального дії є метронідазол, дія якого поширюється на простих і анаеробну флору; препарат може також індукувати вироблення інтерферону. У лікуванні вагінітів в останні роки широке застосування знайшли комбіновані препарати місцевого лікування.

В даний час в якості антисептичної терапії при лікуванні вульвовагінітів широко застосовуються також препарати, що містять йод. Одним з таких препаратів є Йодоксід (фармацевтична компанія «Нижфарм»), що випускає у формі вагінальних супозиторіїв, в кожному з яких міститься 0,2 г повідон-йоду. Активна речовина препарату йод знаходиться у вигляді комплексу з полівінілпірролідом, який є інертним синтетичним полімером з високим молекулярною вагою, що виконує роль носія. Це забезпечує поступове і рівномірне вивільнення йоду при контакті зі слизовими, гарну переносимість препарату у поєднанні з тривалим антимікробним ефектом [35].

Йодоксід має дуже широкий спектр протимікробної дії. Цей сучасний препарат має швидке, сильне і тривале бактерицидну дію на переважну більшість збудників інфекційно-запальних захворювань жіночої статевої сфери: грампозитивні та грамнегативні бактерії, гриби, віруси, найпростіші.

Йодоксид, володіючи водорозчинній основою, активно адсорбує запальний ексудат, сприяє придушенню росту мікробів у вогнищі запалення та забезпечує більш швидке проникнення лікарських речовин у тканини. Висока частота інфекційно-запальних захворювань геніталій у жінок поєднується з високим рівнем антимікробної резистентності збудників. Йодоксид володіє перевагою - не створює стійкої мікрофлори [35].

Йодоксид використовується для місцевого лікування бактеріального вагінозу, гострих і хронічних вагінітів (змішаних, неспецифічних інфекцій), в тому числі інфекцій піхви, викликаються трихомонадами, вірусами та різними грибами, а також для профілактики інфекційно-запальних ускладнень при проведенні малих і порожнинних гінекологічних операцій. Препарат використовується при гострих вагінітах - по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 1 тижня, при підгострих та хронічних вагінітах - по 1 супозиторію 1 раз на добу перед сном, протягом 2-х тижнів. При необхідності курс лікування може бути продовжений після консультації з лікарем [35].

Таким чином, лікування рецидивуючих вульвовагінітів являє собою актуальну медико-соціальну проблему. Проте використання сучасних медикаментозних засобів дозволяє домагатися повного одужання пацієнтів.

1.2 Технологія приготування супозиторіїв в промислових умовах

Відповідно до ДФУ супозиторії - тверді при кімнатній температурі дозовані лікарські форми, які розплавляються при температурі тіла.

Вводять супозиторії в пряму кишку, піхву. Як супозиторні основи використовують найчастіше жирову основу. Вага жирової основи для приготування однієї свічки від 1,2 до 2,5 г. Склад жирової основи: жиру гідрогенізованого (масла бавовняного - ГХМ, жиру яловичого - ГР, олії соняшникової - ГПМ), парафіну, масло какао в співвідношеннях відповідно від 49 до 58%, 12 - 21% і 30% [31].

Необхідну температуру плавлення сплавів попередньо встановлюють за формулою:

$$T = \frac{T_1Q_1 + T_2Q_2 + T_3Q_3 + KQ}{100},$$

Де Т – температура плавлення суміші;

T1, T2 і T3 – температура плавлення окремих компонентів;

Q1, Q2 і Q3 – зміст їх в%;

Q - сумарний вміст рідких компонентів в%;

K – умовний коефіцієнт для рідких компонентів.

Припустимо, що необхідно приготувати в якості основи сплав складу: гідрожир 50%, парафіну 20% масла какао 30%. Взяті для приготування жири мають такі точки плавлення: гідрожир 36 °С, парафін 54 °С і масло какао 30 °С. За формулою обчислюємо (KQ відпадають, оскільки рідкі жири в основу не входять):

$$T = \frac{(36 \cdot 50) + (54 \cdot 20) + (30 \cdot 30)}{100} = 37,8^\circ\text{C}$$

З огляду на те, що температури плавлення компонентів основи коливаються в досить широких межах (гідрожир 28 – 37 °С, парафін 50 – 57 °С, масло какао 30 – 34 °С), фактична температура плавлення отриманого сплаву може бути трохи вище або нижче заданої. В цьому випадку до основи додають парафін або гідрожир в кількостях, необхідних для доведення температури плавлення суміші до заданої. При цьому користуються «таблицею добавок» [31].

Крім необхідної температури плавлення, основа для свічок повинна також мати відповідні механічними властивостями. Судити про них можна за часом повної деформації свічки, приготовленої з випробуваної основи. Визначення часу повної деформації виробляють при температурі 37° в спеціальному приладі. До складу основ часто вводять ПАР, які не тільки покращують структурно-механічні властивості, а й впливають на кінетику вивільнення і всмоктування лікарських речовин. В якості ПАР в технології

супозиторіїв застосовують емульгатор Т-2, твіни, спени, натрію лаурилсульфат та ін.

З гідрофільних основ застосовують: мильно-гліцеринові основи, ПЕО [31].

Технологія супозиторіїв :

Основним методом отримання супозиторіїв в промисловому виробництві є виливання у форми.

Метод складається з наступних стадій:

- Приготування основи;
- Введення в основу лікарських речовин;
- Формування та упаковка свічок.

Приготування основи [31].

Спочатку відважують всі компоненти основи. У реактор з нержавіючої сталі з паровою сорочкою завантажують парафін, включають обігрів. В іншій реактор гідрожир і розплавляють подачею пари в сорочку реактора. Розігрітий гідрожир за допомогою насоса перевантажують в реактор з попередньо розплавленим парафіном, і суміш нагрівають до температури 60 - 70 ° С. Потім додають масло какао, але при цьому стежать, щоб нагрів не перевищував 70 °С і не був тривалим, щоб уникнути зміни модифікації масла какао та підвищення на 2 - 3 °С температури його плавлення. Після повного розплавлення основи її перемішують протягом 40 °С за допомогою мішалки. В готовій основі визначають температуру плавлення і час повної деформації. Якщо температура плавлення основи більше або менше заданої, її виправляють введенням парафіну або гідрожир, додаючи їх у підігріту до 60 - 70 °С основу при ретельному перемішуванні. Готову жирову основу фільтрують через друк-фільтр, в якості фільтруючого матеріалу - тканина бельтинг або латунна сітка. І за допомогою стиснутого повітря передають в реактор, де вводяться лікарські речовини.

Ведення в основу лікарських речовин [31].

При цьому враховують фізико-хімічні властивості компонентів. Їх розчиняють у воді (новокаїн, резорцин, цинку сульфат), етанолі (йод кристалічний), основі (ментол) і готують розчини-концентрати. Часто до складу супозиторіїв входить екстракт красавки густий, який розчиняють при перемішуванні в рівній кількості води температура 45 - 48 °С. Розчини-концентрати лікарських речовин фільтрують через бязь і подають в реактор.

Лікарські речовини, нерозчинні у воді, етанолі, жировій основі вводять у вигляді суспензій (цинку оксид, вісмуту нітрат та ін.) Подрібнення лікарських речовин ведуть на трьохвальцьовій мазетерці, а крупно кристалічні речовини - в кульовий млин. Подрібнені лікарські речовини змішують в котлі з рівним або полуторним кількістю основи, нагрітою до 40 - 50 °С і що надходить з реактора через друк-фільтр. Отриману суспензію-концентрат охолоджують і розмелюють на трьохвальцьовій мазетерці з зазорами між вальцями 5 - 10 мкм. Розмелювання повторюють кілька разів для отримання необхідного подрібнення.

Для отримання суспензій-концентратів використовують і ротаційно-зубчастий насос [31].

Принцип роботи насоса: Суміш основи і порошку лікарських речовин з реактора подається у всмоктувальну порожнину насоса за рахунок обертання шестерень назустріч один одному. Концентрат заповнює просвіти між зубами і за рахунок цього подрібнюється. Розмел в насосі продовжують протягом 40 - 60 хв. Насос подрібнення лікарських речовин концентрат подають в реактор з паровою сорочкою і турбінної мішалкою. Туди ж надходить через друк-фільтр і жирова основа. Від залишків концентрату порожнину насоса очищають подачею жирової основи.

Готову супозиторної масу перемішують протягом 45 хв, аналізують та подають на фасування [31].

Формування та упаковка свічок [31].

Виливання супозиторіїв виробляють на автоматах з розділеними операціями відливання й упаковки («Франко-Креспі» Італія) і автоматизовані лінії (ф. Хефлінгер і Карг «Servac - 200S - ФРН).

Основними частинами автомата «Франко-Креспі» є три синхронно обертаються диска. Два крайніх мають форми для виливання свічок. Охолодження форм до $-15 - 18\text{ }^{\circ}\text{C}$ проводиться за допомогою холодильного пристрою.

Середній диск служить для прийому охолоджених форм з подальшим виштовхуванням їх у прийомні ванни.

Робота напівавтомата для упаковки супозиторіїв [31]

Супозиторії з приймача вручну укладаються в осередку обертового диска, з якого горизонтальним штовхачем вони виштовхуються через вхідний отвір утворене целофановими стрічками. Свічки приймаються власником, упаковуються в целофан. За допомогою відсікаючого пристрою відбувається їх розподіл по 5 штук відрізали пристроями. Упаковка проводиться по 10 штук в картонні коробки, які загортають по 50 штук в паперові нирки. Партію з 5 - 8 пачок поміщають в фанерні ящики і маркують.

Більш довершений є автомат «Servac - 200S» (ФРН) [31].

У алюмінієвої фольги, що надходить з двох рулонів, формуються чашоподібні половини, які з'єднуються і термозварюються.

При цьому зверху кожної форми залишається відкритим наповнювальний отвір, через яке голкою подається супозиторної маса. Таким чином упаковка одночасно служить формою для виливання супозиторіїв. Супозиторної маса надходить з резервуарів, забезпечених мішалкою і паровою сорочкою. Дозування здійснюється насосом. Після заповнення форм упаковки герметично закривається і забезпечується між окремими звареними супозиторіями поперечними ребрами жорсткості (холодне тиснення). Далі від стрічки нарізають смужки по певній кількості супозиторіїв. Відрізану смужку охолоджують і автомат викидає готову упаковку. Зовнішня поверхня

фольги покрита розтягнутої поліпропіленової плівкою, внутрішня - полірована або нашаровані поліетиленом високого тиску [31].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.
2. Відомо також, що результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Багато клініцисти віддають перевагу інтравагінальному введення, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин.
3. Тому експериментальне обґрунтування та розробка складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідом є актуальним на сьогоднішній час.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір загальної методології досліджень

Метою нашого дослідження є розробка науково-обґрунтованих складу і технології песаріїв для лікування БВ.

Експериментальні роботи з метою розробки складу лікарської форми доцільно починати з вибору оптимального складу, а також її базових компонентів. Наступним етапом має бути вибір раціональної супозиторної основи, і, на завершальній стадії - обґрунтування введення допоміжних інгредієнтів, необхідних для оптимізації властивостей препарату, що розробляється. Такий підхід дозволяє простежити взаємодію всіх компонентів, а також їх вплив на фармакотерапевтичні та споживчі характеристики лікарського засобу.

Біофармацевтичні дослідження лікарських засобів, проведені за останні роки, показали, що при оптимальному виборі допоміжних речовин можна не тільки забезпечити максимальну фармакологічну ефективність активної субстанції, але і, іноді, посилити або змінити дію введеного речовини і / або зменшити їх негативний вплив на тканини-мішені і організм в цілому.

Відомо також, що терапевтичний ефект лікарського препарату є результатом впливу цілого комплексу чинників, від яких залежить повнота і швидкість вивільняє, фармакокінетика і фармакодинаміка діючої речовини. Вплив всіх цих факторів при теоретичному обґрунтуванні складу нового препарату спрогнозувати неможливо, тому дослідження повинні базуватися не тільки на певних теоретичних висновках, але і на цілому ряді експериментальних досліджень з використанням різних методів. Доцільність запровадження кожного компонента, вибір його природи і концентрації в складі препарату повинні бути ретельно доведені і обґрунтовані.

Крім того, до будь-якого лікарського засобу висуваються вимоги щодо технологічності його виробництва. Основними з них є такі:

- процес виготовлення препарату повинен бути якомога менше енергоємним, з використанням невеликої кількості обладнання;

- бажано, щоб кількість стадій виробництва було мінімальним;
- технологія виробництва повинна бути відтворюється і надійної, з виключенням чинників, які б могли негативно впливати на процес.

Однчасне виконання наведених вище вимог є системний підхід до розробки нового лікарського засобу [17]. Саме такий підхід на сучасному етапі розвитку фармації дозволяє отримати ефективне, безпечне і доступне лікарський засіб, який буде мати високі шанси зайняти вагому нішу на фармацевтичному ринку, користуючись стабільним високим попитом.

Для вирішення поставленого кола завдань був розроблений план досліджень, який складався з таких послідовних етапів:

- всебічне проведення технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень антисептиків з метою прогнозування вибору допоміжних речовин і обґрунтування раціональної технології вищезазначеної лікарської форми;
- оптимізація відібраних в попередніх дослідженнях складів допоміжних речовин з технологічних, біофармацевтичних та іншими критеріями;
- розробка раціональної технології препаратів;
- встановлення критеріїв якості препаратів, а також розробка основних методик проведення аналізу;
- дослідження з метою обґрунтування терміну придатності і умов збереження засобів, що розробляються;
- обговорення результатів вивчення препаратів.

2.2. Об'єкти досліджень

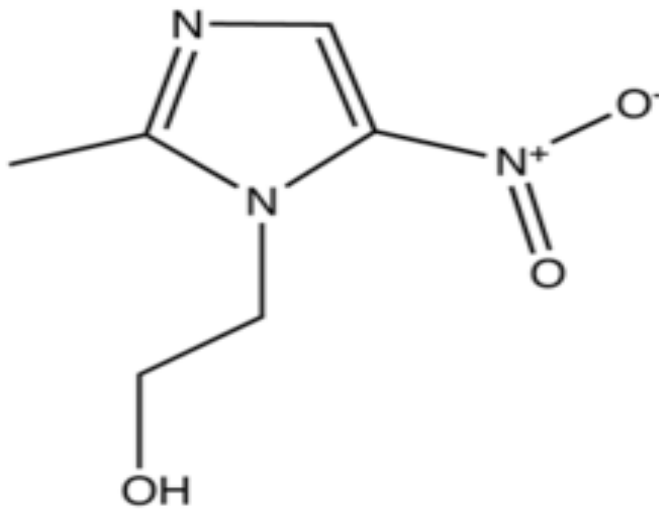
Об'єктами досліджень у даній роботі були наступні лікарські засоби.

Метронідазол (Metronidazolium)

1-(b-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

Білий або ледь зеленкувато-жовтого кольору кристалічний порошок без запаху. Мало розчинний у воді, важко розчинний в етанолі.

Застосування: широко застосовують для лікування гострого та хронічного трихомоніаза у чоловіків та жінок; при лямбліозі та амебіазі; при лікуванні кожного лейшманіоза; при гострому виразковому гінгивіті; також є дані про лікування ВХШ; відзначається застосування в терапії рожевих вугрів та дерматиту; застосовують у хворих з раневою анаеробною інфекцією.



Торгове найменування [7, 15, 43]: Метронідазол

Міжнародна назва: Метронідазол (Metronidazole)

Група: Протимікробний і протипротозойний засіб

Діючі речовини: Метронідазол

Лікарська форма: гель вагінальний, супозиторії вагінальні, таблетки вагінальні, а також

- Метронідазол; порошок для приготування розчину для внутрішньовенного введення, розчин для інфузій, суспензія для прийому всередину, таблетки, таблетки вагінальні, таблетки вкриті оболонкою

- Метронідазол; гель для зовнішнього застосування, крем для зовнішнього застосування

Фармакологічна дія [15]:

Протипротозойних і протимікробний препарат, похідне 5-нітроімідазолу. Механізм дії полягає в біохімічному відновленні 5-

нітрогрупи метронідазолу внутрішньоклітинними транспортними протеїнами анаеробних мікроорганізмів і найпростіших. Відновлена 5-нітрогрупа метронідазолу взаємодіє з ДНК клітини мікроорганізмів, інгібуючи синтез їх нуклеїнових кислот, що веде до загибелі бактерій. Активний відносно *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia* spp., А також облігатних анаеробів *Bacteroides* spp. (В т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) і деяких грампозитивних мікроорганізмів (*Eubacter* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp.). МПК для цих штамів становить 0.125-6.25 мкг / мл. До метронідазолу нечутливі аеробні мікроорганізми .

Показання [15]:

Урогенітальний трихомоніаз (у т.ч. уретрит, вагініт), неспецифічний вагініт різної етіології, підтверджений клінічними і мікробіологічними даними.

Протипоказання [15]:

Гіперчутливість (у т.ч. до похідних нітроїмідазолу), лейкопенія, порушення координації рухів, органічні ураження ЦНС (в т.ч. епілепсія), печінкова недостатність (у разі призначення великих доз), вагітність (I триместр), період лактації. С обережністю. Вагітність (II-III триместри), лейкопенія в анамнезі.

Побічні дії [15]:

Алергічні реакції: кропив'янка, шкірний висип. Місцеві реакції: відчуття печіння або подразнення статевого члена у статевого партнера, відчуття печіння або прискорене сечовипускання, вульвіт (свербіж, пекучий біль або гіперемія слизової оболонки в області зовнішніх статевих органів). Можливий розвиток системних ефектів: зміна смакових відчуттів, включаючи "металевий" присмак, запаморочення, головний біль, сухість у роті, нудота, блювота, зниження апетиту, спастичні болі в черевній

порожнині, запори або діарея, забарвлення сечі в темний колір, лейкопенія або лейкоцитоз . Після відміни препарату - розвиток кандидозу піхви.

Спосіб застосування та дози [15]:

Інтравагінально, одноразово 2 г або у вигляді курсового лікування по 500 мг / 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом 10 днів. Під час курсу лікування слід уникати статевих зносин.

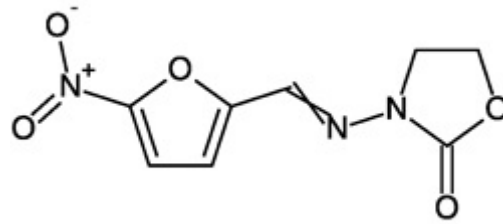
Особливі вказівки [15]:

Рекомендується одночасне лікування статевих партнерів. При лікуванні трихомонадного вагініту у жінок і трихомонадного уретриту у чоловіків необхідно утримуватися від статевих контактів. При вагініті, викликаному *Trichomonas vaginalis*, доцільно одночасне лікування статевого партнера метронідазолом для прийому всередину. У разі застосування препарату разом з метронідазолом для прийому всередину, особливо при повторному курсі, необхідний контроль картини периферичної крові (небезпека лейкопенії). В період лікування протипоказане вживання етанолу (можливий розвиток дисульфірамоподібних реакцій: абдомінальний біль спастичного характеру, нудота, блювота, головний біль, раптовий приплив крові до обличчя).

Взаємодія [15]:

Аналогічно дисульфіраму, викликає непереносимість етанолу. Одночасне застосування з дисульфірамом може призвести до розвитку різних неврологічних симптомів (не слід призначати метронідазол хворим, які приймали дисульфірам протягом останніх 2 тижнів). Посилює дію непрямих антикоагулянтів (варфарин), не рекомендується поєднувати з недеполяризуючими міорелаксантами (векуронію). При одночасному прийомі з препаратами Li + може підвищуватися концентрація останнього в плазмі. Фенобарбітал прискорює метаболізм метронідазолу за рахунок індукції мікросомальних ферментів печінки; циметидин - знижує, що може привести до підвищення його концентрації в сироватці крові і збільшення ризику розвитку побічних явищ.

Фуразолідон (Furazolidonum) [7, 15, 43]



N - (5- Нитро-2-фурфуриліден) - 3-амінооксазолідон

Торгове найменування: Фуразолідон

Міжнародна назва: Фуразолідон (Furazolidone)

Група: Протимікробний і протипротозойний засіб, нітрофурани

Діючі речовини: Фуразолідон

Лікарська форма [15]:

гранули для приготування суспензії для прийому всередину [для дітей],
таблетки

Фармакологічна дія [15]:

Протимікробний засіб, похідне нітрофуранів. Активний відносно грампозитивних і грамнегативних мікробів, *Trichomonas* spp., *Giardia lamblia*. Найбільш чутливі до фуразолідону *Shigella dysenteria* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*. Слабо впливає на збудників гнійної та анаеробної інфекції. Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно. Блокує MAO. Нітрофурани порушують процеси клітинного дихання мікроорганізмів, пригнічують цикл трикарбонівих кислот (цикл Кребса), а також пригнічують інші біохімічні процеси мікроорганізмів, в результаті чого відбувається руйнування їх оболонки або цитоплазматичної мембрани. В результаті дії нітрофуранів мікроорганізми виділяють менше токсинів, у зв'язку з чим поліпшення загального стану пацієнта можливо ще до вираженого пригнічення росту мікрофлори. На відміну від багатьох інших протимікробних ЛЗ вони не тільки не пригнічують, а навіть активують імунну систему організму

(підвищують титр комплементу і здатність лейкоцитів фагоцитувати мікроорганізми).

Показання [15]:

Дизентерія, паратифи, лямбліоз, харчові токсикоінфекції; трихомонадний кольпіт, уретрит; інфіковані рани та опіки.

Протипоказання [15]:

Гіперчутливість, термінальна стадія ХНН, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 1 року). С обережністю. ХНН, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, захворювання печінки та нервової системи, вік менше 1 міс - для місцевого застосування.

Побічні дії [15]:

Зниження апетиту, аж до анорексії, нудота, блювання, алергічні реакції (шкірний висип, гіперемія і свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: гострий токсичний гепатит, гематотоксичність, нейротоксичність (поліневрит). Лікування: відміна ЛЗ, прийом великої кількості рідини, симптоматична терапія, антигістамінні ЛЗ, вітаміни групи В.

Спосіб застосування та дози [15]:

Всередину, після їди. При дизентерії, паратифу та харчових токсикоінфекціях - по 100-150 мг 4 рази на добу (але не більше 800 мг), протягом 5-10 днів. При трихомонадних кольпітах - по 100 мг 3-4 рази на день протягом 3 днів, і одночасно в піхву вводять 5-6 г порошку, що містить фуразолідон з молочним цукром у відношенні 1:400-1:500, а в пряму кишку - свічки, що містять 4-5 мг. Курс лікування - 7-14 днів. При трихомонадних уретритах - внутрішньо, по 100 мг 4 рази на день протягом 3 днів. При лямбліозі: дорослим - по 100 мг 4 рази на день, дітям - 10 мг / кг / добу, розподіливши добову дозу на 3-4 прийоми. Вища разова доза для дорослих - 200 мг; добова - 800 мг. Для лікування опіків і ранових інфекцій застосовують місцево, у вигляді зрошення або волого-висихаючих пов'язок розчином фуразолідону (1:25000)

Особливі вказівки [15]:

Збільшує пригнічення кровотворення на тлі хлорамфеніколу і ристоміцина. Підвищує чутливість до дії етанолу і може бути використаний для лікування алкоголізму. ЛЗ, що підлужують сечу, знижують ефект, а підкислює - підвищують. Аміноглікозиди і тетрациклін посилюють протимікробні властивості. В ході лікування повинні дотримуватися такі ж запобіжні заходи, як і при використанні інгібіторів MAO. Для профілактики невритів при тривалому застосуванні необхідно поєднувати з вітамінами групи В.

Взаємодія [15]:

Фуразолідон в поєднанні етанолом може призвести до розвитку дисульфірамоподібних реакцій. Антидепресанти, інгібітори MAO, ефедрин, амфетамін, фенілефрин, тирамін - можлива несподівана гіпертензивна реакція.

Основи ліпофільного (масло какао, бутирол, вітепсол, ГХМ-5Т) і *гідрофільного* характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400, 4000 і 1500, желатино-гліцерінова) [3].

Основа бутирол складатися з 50 % гідрогенізованих жирів, 20 % парафіну, 30 % масла какао (ТФС 42-836-73). має точку плавлення 37 °С і твердість.

Імхаузен (Imhausen H) чи вітепсол (Witepsol H) - це імпортована патентована основа (Німеччина). складається з тригліцеридів лауринової і стеаринової кислот. Температура плавлення 33,5 - 35,5 °С.

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.

Твердий жир. В аптечній практиці використовують твердий жир типів А і Б.

Поліетиленоксидні основи.

У літературі для виготовлення супозиторних основ можна зустріти різні комбінації ПЕО. Найбільш оптимальним складом вважають: ПЕО-400 5%, ПЕО-1500 95 %. Застосовують і інші співвідношення. Основи одержують шляхом сплавки інгредієнтів на водяній бані.

Кандидозний вагініт залишається досить поширеною хворобою у жінок дітородного віку в усьому світі [12]. Починаючи з впровадження ністатину більше трьох десятиліть тому, арсенал лікарів поповнився великим асортиментом протигрибкових засобів [1, 12]. Різноманітні препарати імідазолу і триазолів застосовуються як для місцевого, так і для системного перорального лікування. Існує безліч даних щодо переваг того чи іншого виду азолів. Однак в силу відсутності стандартизованої методології для протигрибкових досліджень *in vitro* є лише нечисленні публікації, в яких порівнюється протигрибкова активність зазвичай використовуються азольних засобів. У цьому дослідженні автори вивчили *in vitro* порівняльну активність зазвичай використовуються вагінальних засобів проти великої кількості вагінальних ізолятів *Candida albicans*. Крім того, оскільки останнім часом з'явилися повідомлення про випадки симптоматичного вагініту, викликаного іншими видами дріжджових грибків, крім *Candida albicans* [5], автори включили в дослідження велику кількість ізолятів піхвових грибків, крім *C. albicans*.

2.3. Методи досліджень

Песарії готували методом виливання, використовуючи основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова) [3]. Основними стадіями при їх виготовленні є підготовка основи і лікарських речовин, приготування супозиторної маси та її дозування.

Основи складного складу (поліетиленоксидна, ГХМ-5Т, бутірол) готували шляхом сплавлення їхніх компонентів. Основи вітепсол і масло какао плавили на водяній бані. При виготовленні желатино-гліцерінової

основи до набряклому у воді желатину додавали гліцерин, нагрівали і перемішували до утворення однорідної прозорої маси.

Попередньо відважені і подрібнені субстанції метронідазолу і фуразолідону для досягнення однорідності їх розподілу в супозиторній масі і точності дозування додавали до основи при ретельному перемішуванні.

Оскільки концентрація метронідазолу в супозиторіях перевищує 5%, попередньо, експериментальним шляхом за відомою методикою, був визначений його коефіцієнт заміщення для жирової основи - 0,52, який використовували при розрахунку кількості основ гідрофобного характеру. При розрахунку желатино-гліцеринової основи кількість жирової множили на перехідний коефіцієнт [1, 21],

Супозиторну масу дозували шляхом виливання в гнізда форми об'ємом 3 г, попередньо змазані, в залежності від характеру основи, мильним спиртом (для ліпофільних основ) або вазеліновим маслом (для гідрофільних основ). Охолоджували до повного застигання в умовах холодильника (при температурі $+3 \pm 1$ °C), після чого супозиторії витягували з форми і упаковували.

Оцінку якості отриманих супозиторіїв проводили згідно з вимогами нормативної документації.

Температуру плавлення, час повної деформації і час розчинення супозиторіїв визначали за методиками ДФУ [7, 43].

Для визначення значень рН готували 10% водний витяг з супозиторіїв, вимірювання проводили потенціометрично на іономірі універсальному ЕВ - 74.

Розмір часток метронідазолу і фуразолідон в супозиторіях визначали за допомогою мікроскопа при збільшенні окуляра 7х і об'єктиву 40х, попередньо встановивши ціну поділки. Під мікроскопом переглядали більше 500 частинок (ДФУ) [7, 43].

Кількісне визначення компонентів лікарської форми проводили спектрофотометрично по максимумах поглинання метронідазолу і

фуразолідону у водному розчині диметилформаміду. З цією метою в мірну колбу місткістю 250 мл вносили один супозиторій, що містить 0,25 г метронідазолу і 0,02 г фуразолідону, додавали 75 мл диметилформаміду і доводили водою очищеною до мітки. Колбу поміщали на водяну баню і її вміст колотили протягом 10 хв, потім фільтрували (розчин А).

1 мл розчину А поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, доводили розчинником до мітки, ретельно перемішували (розчин Б). Оптичну щільність отриманого розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з товщиною робочого шару 1 см при довжинах хвиль 321 і 367 нм для метронідазолу та фуразолідону, відповідно. Розчин порівняння - витяг з супозиторіїв без лікарських речовин. Так як криві світло поглинання обох речовин частково перекриваються, то розрахунки їх змісту виконували за методом Фірордта. Помилка визначення метронідазолу не перевищувала +2,25%, фуразолідону +2,29% в супозиторіях, приготованих на вітепсолі, а в супозиторіях на ПЕО-основі, відповідно, $\pm 1,24\%$ і $\pm 1,53\%$ [7, 43].

Для вивчення динаміки вивільнення лікарських речовин з супозиторіїв та оцінки фармацевтичної доступності використовували метод діалізу через напівпроникну мембрану. Супозиторій в целофановій плівці, попередньо замоченою на 30 хв у воді очищеній, занурювали в посудину з діалізним середовищем (суміш диметилформаміду з водою очищеною), який поміщали в термостат. Протягом усього досвіду підтримували температуру $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Після закінчення 15,30,45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300 хв відбирали проби діалізату по 10 мл, заповнюючи взятий обсяг новою порцією суміші диметилформаміду з водою очищеною. Вміст лікарських речовин в діалізаті визначали спектрофотометрично при зазначених вище довжинах хвиль [7, 43].

Антимікробну активність супозиторіїв вивчали фармакопейним методом дифузії в агар [7, 43] щодо 5-ти тест-мікробів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9207), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Proteus vulgaris* (ATCC 6896). В якості

контролю використовували супозиторії заводського виробництва "Флагіл" (дозування метронідазолу 500 мг) і супозиторії з дозуванням метронідазолу 250 мг, приготовані на маслі какао в лабораторних умовах кафедри мікробіології НФаУ.

Перед випробуваннями супозиторії кожного виду розплавляли і вносили в циліндри в кількості 0,1 г. Чашки інкубували протягом 16-18 годин. Діаметри зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів вимірювали з точністю до 0,1 мм.

Випробування на мікробіологічну чистоту супозиторіїв проводили, використовуючи метод мембранної фільтрації, описаний у ДФУ [7, 43].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Обґрунтовано методологічний підхід до розробки лікарського засобу у формі песаріїв.
2. Приведені номенклатура та коротка характеристика активних та допоміжних речовин, які були використані при розробці та дослідженні лікарської форми.
3. Приведені методики, які дозволили розробити оптимальний склад, технологію та провести стандартизацію розробленого лікарського засобу

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вибір супозиторної основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініту

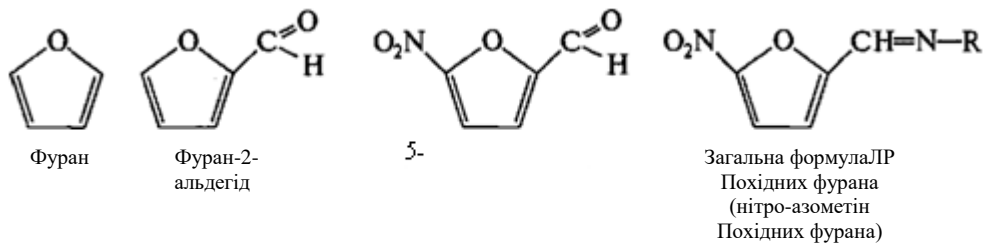
3.1 Хімічні властивості лікарських засобів, що входять до складу препарату

Нами було вивчені властивості ЛЗ, що найчастіше входять до складу препаратів для лікування БВ.

3.1.1 Похідні фурану.

Фуразолідон належить до похідних фурану

Основу хімічної структури лікарських засобів, похідних фурану, становить п'ятичленний кисневмісний гетероцикл. У медичній практиці використовують ЛЗ похідні 5-нітрофурфурола (фурфурала, 2-фуранкарбальдегіда):



До ЛЗ цієї групи відносяться фурацилін, фурадонін, фуразолідон, фурагін.

ЛЗ цієї групи вперше були отримані в Англії в 1940-х роках при утилізації фурфуролу. У нашій країні були синтезовані фурацилін, фурадонін, фуразолідон.

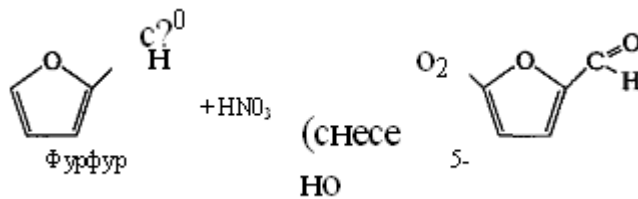
Лікарські препарати - похідні 5-нітрофурфурола - антибактеріальні засоби широкого спектра дії відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, деяких великих вірусів, трихомонад, лямблій. В залежності від характеру заступника спостерігаються деякі відмінності в спектрі їх антибактеріальної дії. Наприклад, фурацилін впливає на грамнегативні та грампозитивні бактерії. Фуразолідон найбільш ефективний щодо

грамнегативних бактерій, а також трихомонад і лямблій. Фурадонін і фурагін найбільш ефективні при інфекціях сечових шляхів. Особливості дії препаратів визначають показання до застосування та способи використання окремих препаратів.

В основі механізму антибактеріальної активності ЛЗ похідних фурану лежить порушення синтезу ДНК і білка мікробних клітин. При цьому -NO₂-група відновлюється до аміногрупи-NH₂.

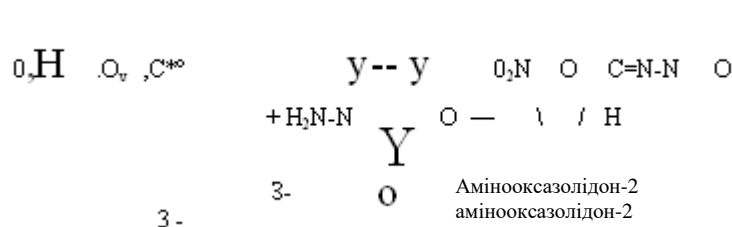
Отримання. Вихідний продукт синтезу похідних 5-нітрофурану - фурфурол, який отримують гідролізом рослинної, що містить пентозан, сировини.

Нітрування фурфуролу здійснюють азотною кислотою:



Нітрування здійснюють в присутності оцтового ангідриду оцтової кислоти, що захищає альдегідну групу від окислення.

Фуразолідон отримують конденсацією 5-нітрофурфурола з 3-амінооксазолідон-2:



Механізм реакції отримання фурадоніна полягає в конденсації 5-нітрофурфурола з 1-аміногідантоїном:

Кількісне визначення. Проводять методом УФ-спектрофотометрії: готують розчин, як описано при визначенні автентичності (в захищеному від яскравого світла місці). При приготуванні розчину використовують стандартний зразок нітрофурану. Вимірювання абсорбції проводять для обох розчинів при $\lambda_{\text{max}} = 375 \text{ нм}$.

3.1.2 Похідні імідазолу

До похідних імідазолу належить метронідазол.

Методика ІКС досить експресна, однак вона не дозволяє проводити кількісне визначення метронідазола. Метод ТШХ відрізняється простотою, експресністю, високою чутливістю, не вимагає великих витрат аналізованого матеріалу.

З іншого боку, можливості цього методу обмежені внаслідок недоступності спеціалізованих скануючих пристроїв для проведення кількісного аналізу.

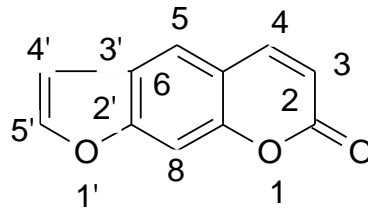
З усіх представлених методик, на наш погляд, найбільш прийнятним є метод спектрофотометрії в УФ-області, оскільки він дозволяє, по-перше, проводити всі види аналізу, необхідні для стандартизації метронідазолу і отримати максимум інформації. По-друге, цей метод є найбільш експресним, достатньо чутливим і його проведення можливо в кожній акредитованій лабораторії.

3.2 Лікарські рослини, що містять похідні фурану і імідазолу

Фурокумарини, або кумарон-альфа-Пірон.

Утворюються в результаті конденсації кільця фурану та ядра кумарину. В залежності від місця конденсації поділяються на групи:

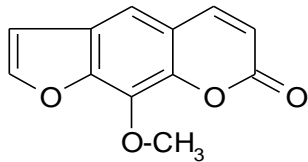
А) похідні псорален, тобто фурокумарини, фуранове ядро яких сконденсовано з кумарином в 6,7-положенні (псорален, ксантотоксин, бергаптен, ізопімпінеллін);



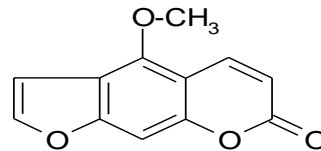
фуру- 2¹,3¹: 6,7-кумарин або 6,7-фурукумарин (Псорален)

Міститься в плодах псоралени кістянкової (*Psoralea dysracea*, с. Fabaceae) і в листі інжиру, с. тутових (*Ficus carica*, с. Moraceae)

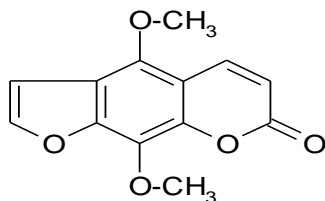
До похідних псоралену відносяться його метоксіпохідні: фуранове ядро яких сконденсовано з кумарином в 6,7-положенні (псорален, ксантотоксин, бергаптен, ізопмпінеллін);



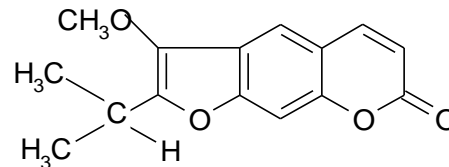
ксантотоксин



бергаптен



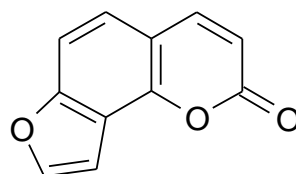
Ізопмпінеллін



Пеucedанин

Ксантотоксин, бергаптен, ізопмпінеллін виділені з плодів аммі великої (*Ammi major*,) і пастернаку посівного (*Pastinaca sativa*); пеucedанин - з коріння горічника Моріссона (*Peucedanum morisonii*,) с. Аріасеae

Б) похідні ангеліцину, тобто фурукумарини, фуранове ядро якого сконденсовано з кумарином в 7,8-положенні: наприклад, ангеліцин, атамантін



7,8-фурукумарин або фуру-2¹3¹:7,8-кумарин (ангеліцин) (ізопсорален)

Міститься в плодах псоралени кістянкової (*Psoralea drupacea*, с. Fabaceae) і пастернаку посівного (*Pastinaca sativa*, с. Apiaceae).

Рослини, що містять алкалоїди групи імідазолу



Хаборанді, Яборанді—Pilocarpus jaborandi

Holmes,

Хаборандіи, Яборанді—Pilocarpus jaborandi

Holmes, P. pennatifolius Lemaire (Rutaceae - Рутові)

Дико росте в тропічних лісах Південної і

Центральної Америки. Дерева або чагарники зі

складними непарноперистим листям. Розміри

листя і листочків сильно варіюють у різних видів.

Представники – гистамін, пілокарпін, доліхотелін, пілозин, стивенсин.

3.3 Аналіз потреби протигрибкових лікарських препаратів в аптечних організаціях м. Харків

Результати аналізу протигрибкових лікарських препаратів в аптечних організаціях представлені на рис. 3.1.

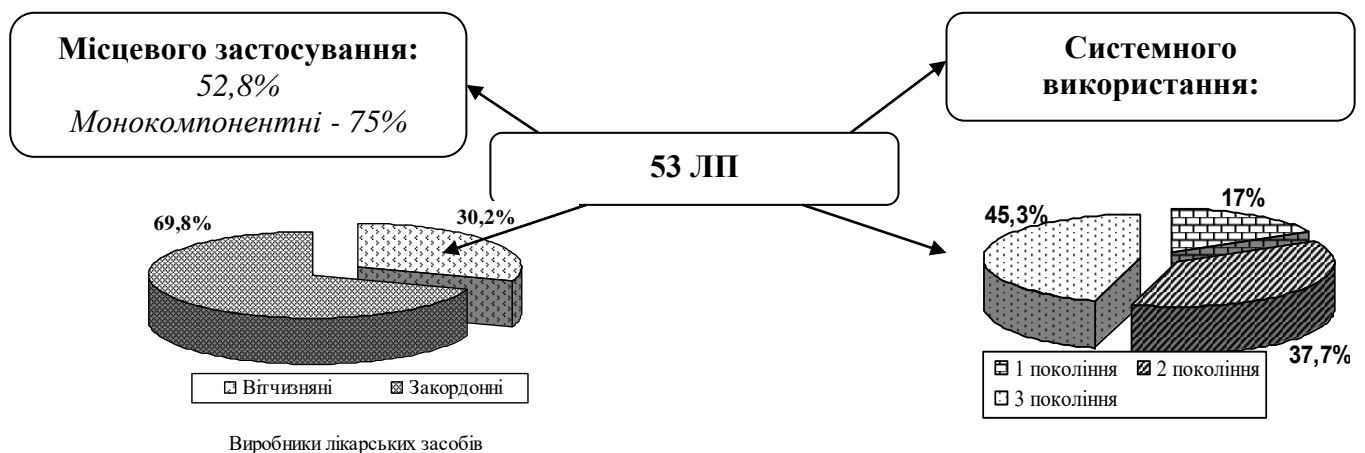


Рисунок 3.1 - Характеристика протигрибкових лікарських препаратів, представлених в аптечних організаціях Харкова

Встановлено, що на ринку Харкова номенклатура протигрибкових засобів включає 31 торгове найменування, кількість асортиментних позицій з

урахуванням форм випуску, дозування, змісту лікарського засобу в упаковці складає 53 ЛП. Більшість ЛП призначено для місцевого застосування 52,8% (28 ЛП), з них є монокомпоненті - 75% і тільки 25% - комбінованими, застосовуваними в разі наявності змішаних форм вульвовагінітів. Частка препаратів для системного застосування становить 47,2% (25 ЛП). Більшість асортиментних позицій представлено ЛП третього покоління - 45,3%.

Частка імпортованих лікарських препаратів становить 69,8%. Основними виробниками ПГЛП, представленими на фармацевтичному ринку Кавказьких Мінеральних Вод є - Індія, Угорщина, Італія (33,9%).

Аналіз асортименту протигрибкових лікарських препаратів показав, що найбільшу частку складають тверді лікарські форми - 62,3% (переважно капсули - 41,5%), на частку м'які лікарські форми припадає 35,8%, ін'єкційні лікарські форми складають 1,9%.

Таким чином, аналіз фармацевтичного ринку показав можливості розширення номенклатури лікарських препаратів за рахунок введення в асортимент нових ЛП. У зв'язку з цим необхідне проведення вивчення інформаційних потреб і споживчих переваг при виборі препаратів для лікування БВ.

МИ зупинили свій вибір на таких ЛЗ як метронідазол і фуразолідон.

3.4 Вибір супозиторної основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініту

Перший етап експерименту - вибір оптимальної супозиторної основи - здійснювали в досліджах *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з супозиторіїв. Результати проведеного дослідження представлені в табл. 3.1.

З отриманих результатів випливає, що процес вивільнення метронідазолу з супозиторіїв в значній мірі залежить від основи. Найбільш швидке і повне вивільнення лікарської речовини забезпечують супозиторії, виготовлені на гідрофільній поліетиленоксидній основі.

У літературі для виготовлення супозиторних основ можна зустріти різні комбінації ПЕО. Найбільш оптимальним складом вважають: ПЕО-400 5%, ПЕО-1500 95 %. Ми використовували саме таку тоснову.

Метронідазол вводили у кількості 250 мг на один супозиторій.

Максимальна концентрація метронідазолу відзначається вже через 30 хв з моменту початку експерименту і утримується на цьому рівні протягом 3-х годин. За час досвіду його вивільнилося 96,76%.

Таблиця 3.1 Вивільнення метронідазолу з супозиторіїв в дослідях *in vitro*

Час діаліза, хв.	Вміст метронідазолу в діалізатах, %					
	Основи					
	Масло какао	Вітепсол	ГХМ- 5Т	Бутирол	Поліетилен- оксидна	Желатино- гліцерінова
15	6,00	18,40	5,40	0,52	17,45	9,70
30	9,60	26,84	9,30	0,76	51,55	19,84
45	12,70	32,10	11,80	1,18	49,20	19,90
60	16,40	31,47	13,40	1,39	52,25	20,90
90	19,95	33,58	15,00	1,81	55,60	26,60
120	21,87	34,10	17,00	3,34	55,05	28,31
150	22,64	34,10	19,54	3,76	52,55	25,52
180	24,00	32,00	19,82	4,05	47,80	23,10
210	22,70	30,53	19,60	4,63	39,25	22,21
240	22,00	29,80	18,30	5,00	34,60	23,80
300	23,37	31,26	19,83	5,97	26,20	24,50
Повнота вивільнен ня	49,70	77,78	42,00	9,68	96,76	57,90

Другою, за повнотою вивільнення метронідазолу, є ліпофільна основа вітепсол Н-15. Концентрація лікарської речовини в діалізатах супозиторіїв, приготовлених на цій основі, приблизно тримається на одному рівні, починаючи з 45 хв. До кінця досвіду з вітепсол вивільняється близько 80% метронідазолу.

Найнижчі показники по інтенсивності і повноти вивільнення антибактеріальної речовини (9,68% о за 5 год експерименту) встановлені при аналізі супозиторіїв, виготовлених на основі бутирол.

Таким чином, за результатами досліджень можна зробити висновок про те, що найбільш прийнятними основами є поліетиленоксидна і вітепсол.

Дані літератури свідчать, що швидкість та повнота всмоктування лікарських речовин, що характеризуються малою розчинністю, значною мірою обумовлюється розміром їх часток. Підвищити ступінь дисперсності лікарських речовин можна кількома способами, одним з яких є використання поверхнево-активних речовин (ПАР) [4,5].

Серед ПАР найбільш широко застосовується твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи. Виходячи з цього, для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80 і вивчено його вплив на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону. Кількість твіну-80 була обрана 0,09 г (3% від маси супозиторіїв) за даними літератури. Результати дисперсійного аналізу речовин в супозиторіях представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 Вплив твіну-80 на фракційний склад частинок лікарських субстанцій в супозиторіях

Фракції твердих частинок	Вміст частинок лікарських речовин в основах, %			
	ПЕО-основа		Вітепсол	
	без ПАР	с додаванням ПАР	без ПАР	с додаванням ПАР
До 4,2 мкм	-	75,34	-	48,23
4,3-21 мкм	88,5	22,51	76	42,18
22-42 мкм	10,9	2,15	21,2	9,59
43-63 мкм	0,6	-	2,2	-

Результати дослідження антимікробної активності представлені в табл. 3.3 і свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи. Супозиторії мають виражений протимікробну дію відносно всіх взятих тест-культур мікроорганізмів, і найбільшою мірою воно виражено відносно *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* Їх активність набагато вище, ніж активність супозиторіїв, взятих в якості контролю.

При дисперсійному аналізі виявлено, що в супозиторіях, що не містять ПАР, розмір часток субстанцій знаходиться в межах від 4,3 мкм до 63 мкм, з переважанням частки фракції частинок розміром від 4,3 до 21 мкм. При введенні твіну-80 дисперсність підвищилася: не було знайдено часток більше

Таблиця 3.3 Антимікробна активність супозиторіїв з метронідазолом і фуразолідоном

Супозиторії на основі	Зони затримки росту тест-штамів, мм				
	S. aureus (ATCC 25923)	E. coli (ATCC 25922),	Ps. aeruginosa (ATCC 9207)	B. subtilis (ATCC 6633)	Proteus vulgaris (ATCC 6896)
Вітепсол	14-15	25-27	10-11	33-35	20-22
ПЕО	13-15	24-26	10-12	34-36	21-23
«Флагіл» (контроль)	10	8	0	25	8
Масло какао з метронідазолом	8	0	0	20	0

42 мкм. У супозиторіях на ПЕО-основі фракція часток розміром до 4,2 мкм склала 75,34%. У супозиторіях, приготованих на ліпофільній основі вітепсол і не містять ПАР, виявлено 76% часток розміром до 21 мкм, введення твіну-80 збільшило цю фракцію до 90,41%.

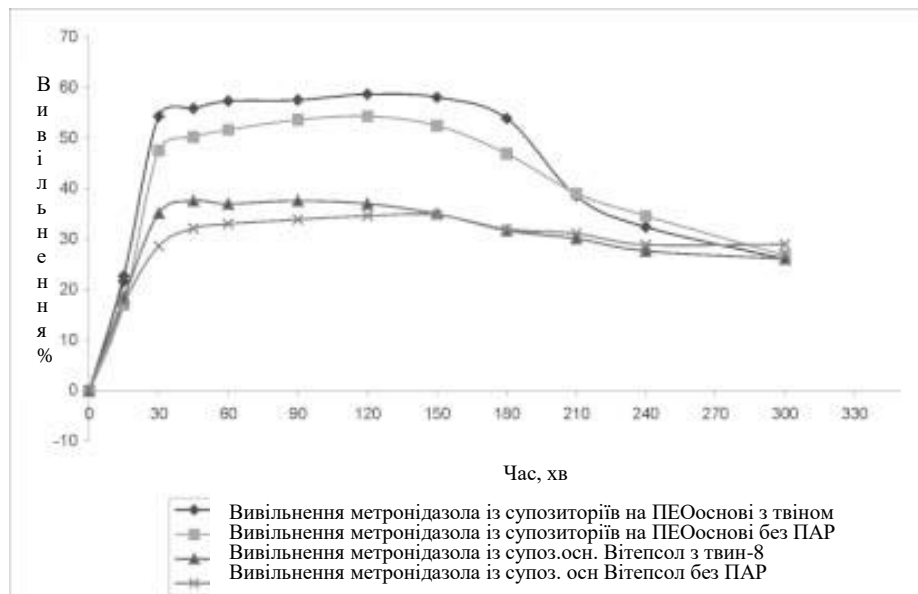


Рис.3.2 Вплив твіну-80 на процес вивільнення метронідазолу з супозиторіїв.

Результати, отримані при вивченні впливу твіну-80 на процес вивільнення лікарських речовин в дослідях *in vitro* представлені на рис 3.2, 3.3. Фуразолідон вводили в супозиторну масу у кількості 20 мг на один супозиторій, орієнтуючись на дані літератури.

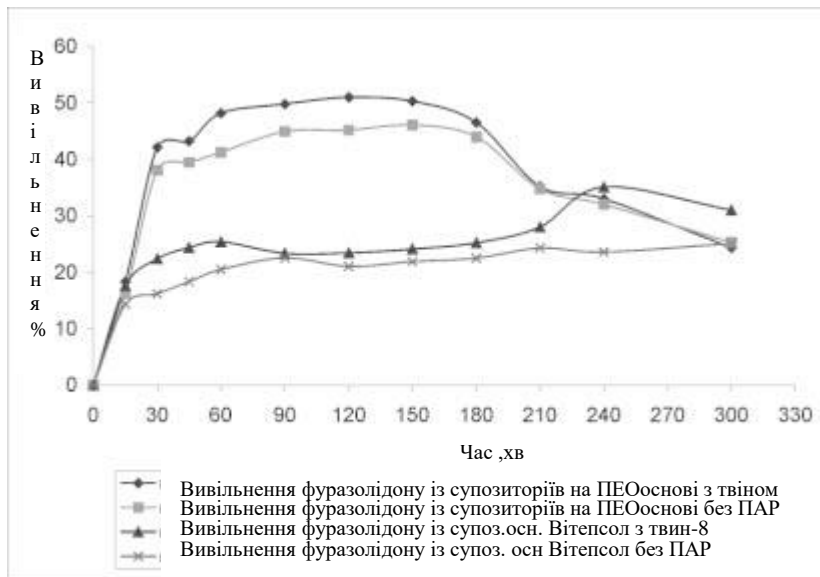


Рис.3.3 Вплив твіну-80 на процес вивільнення фуразолідону з супозиторіїв.

З представлених результатів випливає, що присутність твіну-80 збільшує швидкість і повноту вивільнення як метронідазолу, так і фуразолідону з супозиторіїв, незалежно від основи, на якій вони були приготовані.

У табл. 3.4 відображені результати експерименту з вивчення мікробіологічної чистоти супозиторіїв.

З даних таблиці випливає, що в процесі виготовлення та зберігання супозиторії, що не містять консервант, схильні до мікробної контамінації. Тому для попередження росту і розмноження мікроорганізмів до їх складу вводили консерванти - суміш ніпагін і ніпазол (3:1) у кількості 0,15 г на один супозиторій.

Проведені дослідження показали, що наявність консервантів сприяє мікробіологічній стабільності лікарської форми протягом 2-х років зберігання (термін спостереження). При їх додаванні не спостерігається зростання мікробів-контаміантів (сальмонел, стафілококів, кишкової і синьогнійної паличок), а загальне мікробне число збільшується незначно і не перевищує меж, допустимих нормативною документацією.

Таблиця 3.4 Мікробіологічна чистота супозиторіїв з метронідазолом і фуразолідоном

Вид мікроорганізмів	Наявність консервантів в супозиторіях	Кількість колоній мікроорганізмів					
		Свіже приготівані		1 рік зберіганя		2 роки зберіганя	
		ПЕО	вітепсол	ПЕО	вітепсол	ПЕО	вітепсол
бактерії	-	25	24	69	70	115	116
	+	24	24	25	28	31	30
гриби	-	12	13	54	55	125	128
	+	14	12	14	14	15	17
E.coli	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
Salmonella	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus	-	0	0	0	0	2	4
	+	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas	-	0	0	1	3	4	4
	+	0	0	0	0	0	0

Примітка: (-) - супозиторії без консервантів; (+) - супозиторії з консервантами.

Таким чином, в результаті проведених досліджень були розроблені та запропоновані склади та раціональна технологія інтравагінальних супозиторіїв на ПЕО-основі і вітепсолі біоцидної дії для лікування неспецифічних вагінітів, що містять в якості активних інгредієнтів метронідазол і фуразолідон, допоміжних речовин - твін-80 і консервантів - ніпагін і ніпазол.

Раціональна технологія інтравагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол і фуразолідон

Песарії готували методом виливання, використовуючи основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400, 1500, 4000. желатино-гліцеринова) [3]. Основними стадіями при їх виготовленні є підготовка основи і лікарських речовин, приготування супозиторної маси та її дозування.

Основи складного складу (поліетиленоксидна, ГХМ-5Т, бутірол) готували шляхом сплавлення їхніх компонентів. Основи вітепсол і масло какао плавили на водяній бані. При виготовленні желатино-гліцеринової

основи до набряклому у воді желатину додавали гліцерин, нагрівали і перемішували до утворення однорідної прозорої маси.

Попередньо відважені і подрібнені субстанції метронідазолу і фуразолідону для досягнення однорідності їх розподілу в супозиторній масі і точності дозування додавали до основи при ретельному перемішуванні. Оскільки концентрація метронідазолу в супозиторіях перевищує 5%, попередньо, експериментальним шляхом за відомою методикою, був визначений його коефіцієнт заміщення для жирової основи - 0,52, який використовували при розрахунку кількості основ гідрофобного характеру. При розрахунку желатино-гліцеринової основи кількість жирової множили на перехідний коефіцієнт [1, 21],

Супозиторну масу дозували шляхом виливання в гнізда форми обсягом 3 г, попередньо змазані, в залежності від характеру основи, мильним спиртом (для ліпофільних основ) або вазеліновим маслом (для гідрофільних основ). Охолоджували до повного застигання в умовах холодильника (при температурі +3 +1 °С), після чого супозиторії витягували з форми і упаковували.

За результатами досліджень нами був ораний наступний склад супозиторіїв.

Склад препарату на 1 супозиторій	
Інгредієнти	Кількість в г
Метронідазол	0,250
Фуразолідон	0,020
Твін-80	0,090
Консерванти (ніпагін-ніпазол 3:1)	0,150
Основа (Вітепсол ПЕО-основа)	до 3,000

Проведена оцінка якості лікарської форми за показниками сучасної нормативної документації. Перевірено мікробіологічну чистоту супозиторіїв та встановлено їх антимікробна активність. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям [1]. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.

Відомо також, що результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Багато клініцисти віддають перевагу інтравагінальному введення, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин та інш. [2].

У зв'язку з викладеним, метою наших досліджень є експериментальне обґрунтування та розробка складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідомом.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. В досліджах *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з песаріїв нами були обрані оптимальні супозиторні основи - поліетиленоксидна і гідрофобна основа вітепсол.

2. Було вивчено вплив ПАР на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону. Для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи.

3. Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи. Супозиторії мають виражену протимікробну дію відносно всіх взятих тест-культур мікроорганізмів, і найбільшою мірою воно виражено відносно *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* Їх активність набагато вище, ніж активність супозиторіїв, взятих в якості контролю.

4. Проведені дослідження показали, що наявність консервантів сприяє мікробіологічній стабільності лікарської форми протягом 2-х років зберігання. У якості консервантів використовували суміш ніпагіну і ніпазолу (3:1).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літератури, який підтвердив актуальність і необхідність експериментального обґрунтування та розробки складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідомом.

2. Зроблений аналіз потреби в протигрибкових лікарських препаратах в аптечних організаціях м. Харкова. Встановлено, що на ринку Харкова номенклатура протигрибкових засобів включає 31 торгове найменування, кількість асортиментних позицій з урахуванням форм випуску, дозування, змісту лікарського засобу в упаковці складає 53 лікарські препарати. Більшість ЛП призначено для місцевого застосування 52,8%, з них є монокомпоненті - 75% і тільки 25% - комбінованими, застосовуваними в разі наявності змішаних форм вульвовагінітів.

3. Аналіз фармацевтичного ринку показав можливості розширення номенклатури лікарських препаратів за рахунок введення в асортимент нових лікарських препаратів. У зв'язку з цим необхідне проведення вивчення інформаційних потреб і споживчих переваг при виборі препаратів для лікування кандидозного вульвовагініту.

4. В дослідях *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з песаріїв нами були обрані оптимальні супозиторні основи - поліетиленоксидна і гідрофобна основа вітепсол.

5. Було вивчено вплив ПАР на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону. Для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи.

6. Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи. Супозиторії мають виражену протимікробну дію відносно всіх взятих тест-культур мікроорганізмів, і найбільшою мірою воно виражено відносно

Bacillus subtilis і *Escherichia coli* Їх активність набагато вище, ніж активність супозиторіїв, взятих в якості контролю.

7. Проведені дослідження показали, що наявність консервантів сприяє мікробіологічній стабільності лікарської форми протягом 2-х років зберігання. У якості консервантів використовували суміш ніпагіну і ніпазолу (3:1).

8. В результаті проведених досліджень були розроблені та запропоновані склади та раціональна технологія інтравагінальних супозиторіїв на ПЕО-основі і вітепсолі біоцидної дії для лікування неспецифічних вагінітів, що містять в якості активних інгредієнтів метронідазол і фуразолідон, допоміжних речовин - твін-80 і консервантів - ніпагін і ніпазол.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Вимоги до якості супозиторіїв як лікарської форми у відповідності до світових фармакопей. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3. С. 123–130.
2. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Обґрунтування способу введення субстанції *Lactobacillus casei* IMB В-7280 у дослідні зразки песаріїв із пробіотичною активністю. Фармацевтичний часопис. 2021. № 4. С. 5–11.
3. Алейник С.Л. Дослідження асортименту фармацевтичного ринку лікарських засобів для вагінального застосування з деталізацією сегменту препаратів з пробіотичною активністю. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021. Т. 127. № 4. С. 55-67.
4. Артимуку Н. В., Черняева В. И. Современные подходы к терапии вульвовагінального кандидоза. Гинекология. 2015. Т. 1, № 4. С. 47–49.
5. Боровиков И. О., Куценко И. И., Герасименко Е. Э. Лечение рецидивирующего вульвовагінального кандидоза у женщин, планирующих беременность. РМЖ. Мать и дитя. 2018. № 2 (1). С.13–18.
6. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 Вид. – Харків: РІРЕГ, 2001 – 556 с.
7. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний центр». 1 Вид., 2 доп. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.
9. Должикова О. В., Малоштан Л. М. Вивчення деяких фармакодинамічних особливостей вагінальних супозиторіїв «Клімедекс» та «Меланізол». Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017. Том 12, № 2. С. 27–31.
10. Должикова О. В., Малоштан Л. М. Вплив супозиторіїв

«Меланізол» і «Клімедекс» на фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів *in vitro*. Фармацевтичний журнал. 2019. № 3. С. 96–101.

11. Должикова О. В., Малоштан Л. М., Єрмоєнко Р. Ф. Вплив супозиторіїв вагінальних на гемостаз заліза на тлі експериментального вагініту, обтяженого *Escherichiacoli*. Клінічна фармація. 2017. Т. 21, № 432. С. 31–36.

12. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань: пат. 93885 Україна. заявл. 25. 03. 2014.

13. Захарова Г.В. Изучение геля метронидазола /Г.В. Захарова, К.В. Алексеев, С.Н. Суслина / Фармація. 2004.- № 4 - С.34-36.

14. Кабачная А.В., Щербакова Н.Р. Мази в вопросах и ответах. Дерматология, информационные материалы. – 1997.

15. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко - К.: Морион, 2013. – С. 2360.

16. Кузнецова И. В., Чилова Р. А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 143–148.

17. Ляпунов М., Безуглая О. Ліки України. – 1997. -№2. -С.22-25.

18. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Козлова Н.Г., Столпер Ю.М., Хованская Н.П., Долейко Н.В. Работа ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиторийев. /Фармаком. -1999. - №3/4. - С.61-64.

19. Ляпунова О.О. Промислове виробництво м'яких лікарських форм. / Гладух Є.В Ляпунова О. О., Сайко І.В. Ніколайчук Н.О. – Метод реком. до лабораторних занять, - Харків.: НФаУ, 2012. -62 с.

20. Мнушко З.Н., Грекова И.А. Практические аспекты потребительского выбора лекарственных средств. / Провизор. -2000. -№11- С.28-30.

21. Мурза Я.В. Разработка и исследование вагинальных мазей с метронидазолом / Я.В.Мурза / Фармація. — 1994. — №8. — С.11—14.

22. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів / Гладух Є.В., Ляпунова О. О. Чуешов В. І., та інші. - Навчальний посібник.- Х.: НФаУ, 2012. -129 с.
23. НД 42-4459-95 на «Орвагил» (метронидазол) 250 мг таблетки «АйСиЭн Галеника» Югославия.
24. Оборудование и основы проектирования ХФП, учебное пособие. Чуешов В.И., Мандрыка Л.А., Пашнев П.Д. и др, Харьков. 2001.
25. Пат. на винахід № u 91423. Фармацевтична композиція у вигляді вагінальних супозиторіїв / Крутських Т. В, Стрілець О. П., Бур'ян К. О., Бур'ян Г. О. – Заявл. 17. 11. 2008; Опубл. 26. 07. 2010, Бюл. № 14.
26. Пат. на корисну модель № u 93885. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань / Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Скитер С. М. – Заявл. 25. 03. 2014, опубл. 27. 10. 2014, Бюл. № 20. Надійшла до редакції 10 березня 2016 рік.
27. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 26. С. 1965–1970.
28. Попова А. Л., Дворянский С. А., Яговкина Н. В. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза: обзор литературы. Вятский медицинский вестник. 2013. № 4. С. 31–36.
29. Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології / Н. В. Мельникова та ін. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. № 1. С. 61-63.
30. Промислова технологія лікарських засобів: Базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко, Ляпунова О.О. / Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. 632 с.: іл. (Серія «Національний підручник»)
31. Соболева В.О., Халупьяк И.Ю., Кабачный Г.И. Сравнительная характеристика антибактериальных свойств и противовоспалительного действия мягких лекарственных форм на различных основах // Фарм. журн. –

1990. - №5. – с.68-69.

32. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. трудов. ГНЦЛС, Госкоммедбиопрот. Под ред академика И.А.Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева. Харьков. ООО «Рирег». 1996. – 784 с.

33. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств/ Л.М. Перцев, Зупанец И.А., Шевченко Л.Д и др.; Под ред. Перцева И.М. и Зупанца И.А. В 2-х т.: Харьков: изд-во УкрФА.1999. -т.2.

34. ФС 42-3444-97 на таблетки метронидазола 0,25 г

35. ФСП 42-0055421403 на «Метронидазол» таблетки 0,25 г. ОАО «Щелковский витаминный завод».

36. Шутьпекова Ю.О. Застосування пробіотиків в клінічній практиці / РМЗ. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 28-32.

37. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis – a pilot study. J Low Genit Tract Dis. 2014 Apr;18(2):156-61

38. Australian STI Management Guidelines. Bacterial Vaginosis. (Electronic resource). URL: <http://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/infections-associated-with-ex/bacterialvaginosis> (access date: 29.11.2018).

39. Buhmann M., Stiefel P., Maniura– Weber K., Ren Q. In vitro biofilm models for device – related infections / Science and Society. – 2014. – Vol. 1. – P. 1–4.

40. Catriona S. Bradshaw Jack D. Sobel. Current Treatment of Bacterial Vaginosis–Limitations and Need for Innovation. The Journal of Infectious Diseases, 2016, Pages S14–S20.

41. Dolzhykova O. V., Maloshtan L. N. Microbiological predication of vaginal suppositories «Melanizol» using for nonspecific vaginitis treatment. Український біофармацевтичний журнал. 2016. № 3(44). С 20–23.

42. European Pharmacopoeia, 1997.

43. Flemming H.-C. The biofilm matrix / H.-C. Flemming, J. Wingender

// Nature Reviews Microbiology. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 623-633.

44. Gillet E. et al. Association between bacterial vaginosis and CIN: systematic review and meta-analysis / PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (10). – e45201.
Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes / Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 231–240.

45. How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure / S. Periasamy, H.-S. Joo, A.C. Duong [et al.] / Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – Vol. 109, № 4. – P. 1281–1286.

46. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26: 86-89.

ДОДАТКИ

Апробація кваліфікаційної роботи



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
 КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
 MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
 NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
 NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
 DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Х МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
**«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
 ТЕХНОЛОГІЇ»**

присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
 професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
**«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
 TECHNOLOGY»**

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical
 Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
 COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
 KHARKIV

2023

ВИБІР СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ ПЕСАРІЇВ, ЩО ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНІТА*Ляпунова О.О., Середенко Д.Р.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям [1]. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.

Відомо також, що результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Багато клініцисти віддають перевагу інтравагінальному введенню, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин і т.п. [2].

Мета дослідження. У зв'язку з викладеним, метою наших досліджень є експериментальне обґрунтування та розробка складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідоном.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження є Метронідазол (Metronidazolium), Фуразолідон (Furazolidonum), основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсоль, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова) [3].

Песарії готували методом виливання, використовуючи основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова) [3].

Оцінку якості отриманих супозиторіїв проводили згідно з вимогами нормативної документації. Температуру плавлення, час повної деформації і час розчинення супозиторіїв визначали за методиками ДФУ.

Для визначення значень рН готували 10% водний витяг з супозиторіїв, вимірювання проводили потенціометрично на іономірі універсальному ЕВ - 74.

Розмір часток метронідазолу і фуразолідон в супозиторіях визначали за допомогою мікроскопа при збільшенні окуляра 7х і об'єктиву 40х, попередньо встановивши ціну поділки. Під мікроскопом переглядали більше 500 частинок (ДФУ). Кількісне визначення компонентів лікарської форми проводили спектрофотометрично. Антимікробну активність супозиторіїв вивчали фармакопейним методом дифузії в агар.

Основні результати. Перший етап експерименту - вибір оптимальної супозиторної основи - здійснювали в дослідах *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з супозиторіїв.

З отриманих результатів випливає, що процес вивільнення метронідазолу з супозиторіїв в значній мірі залежить від основи. Найбільш швидке і повне вивільнення лікарської речовини забезпечують супозиторії, виготовлені на гідрофільній поліетіленоксидній основі. Максимальна концентрація метронідазолу відзначається вже через 30 хв з моменту початку експерименту і утримується на цьому рівні протягом 3-х годин. За час досвіду його вивільнилося 96,76%.

Другою, за повнотою вивільнення метронідазолу, є ліпофільна основа вітепсол Н-15. Концентрація лікарської речовини в діалізатах супозиторіїв, приготовлених на цій основі, приблизно тримається на одному рівні, починаючи з 45 хв. До кінця досліду з вітепсол вивільняється близько 80% метронідазолу.

Найнижчі показники по інтенсивності і повноті вивільнення антибактеріального речовини (9,68% о за 5 год експерименту) встановлені при аналізі супозиторіїв, виготовлених на основі бутірол.

Таким чином, за результатами досліджень можна зробити висновок про те, що найбільш прийнятними основами є поліетіленоксидна і вітепсол.

Дані літератури свідчать, що швидкість та повнота всмоктування лікарських речовин, що характеризуються малою розчинністю, значною мірою обумовлюється розміром їх часток. Підвищити ступінь дисперсності лікарських речовин можна кількома способами, одним з яких є використання поверхнево-активних речовин [4,5].

Серед ПАР найбільш широко застосовується твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи. Виходячи з цього, для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80 і вивчено його вплив на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону.

Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи.

При дисперсійному аналізі виявлено, що в супозиторіях, що не містять ПАР, розмір часток субстанцій знаходиться в межах від 4,3 мкм до 63 мкм, з переважанням частки фракції частинок розміром від 4,3 до 21 мкм. При введенні твіну-80 дисперсність підвищилася: не було знайдено часток більше 42 мкм. У супозиторіях на ПЕО-основі фракція часток розміром до 4,2 мкм склала 75,34%. У супозиторіях, що приготованих на ліпофільній основі вітепсол і не містять ПАР, виявлено 76% часток розміром до 21 мкм, введення твіну-80 збільшило цю фракцію до 90,41%.

Висновки. В дослідях *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з песаріїв нами були обрані оптимальні супозиторні основи - поліетіленоксидна і гідрофобна основа вітепсол.

Було вивчено вплив ПАР на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону. Для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи.

Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи. Супозиторії мають виражену протимікробну дію відносно всіх взятих тест-культур

мікроорганізмів, і найбільшою мірою воно виражено відносно *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* Їх активність набагато вище, ніж активність супозиторіїв, взятих в якості контролю.

Проведені дослідження показали, що наявність консервантів сприяє мікробіологічній стабільності лікарської форми протягом 2-х років зберігання. У якості консервантів використовували суміш ніпагіну і ніпазолу (3:1).

В результаті проведених досліджень були розроблені та запропоновані склади та раціональна технологія інтравагінальних супозиторіїв на ПЕО-основі і вітепсолі біоцидної дії для лікування неспецифічних вагінітів, що містять в якості активних інгредієнтів метронідазол і фуразолідон, допоміжних речовин - твін-80 і консервантів – ніпагін і ніпазол.

Список літератури

1. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Обґрунтування способу введення субстанції *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280 у дослідні зразки песаріїв із пробіотичною активністю. Фармацевтичний часопис. 2021. № 4. С. 5–11.
2. Алейник С.Л. Дослідження асортименту фармацевтичного ринку лікарських засобів для вагінального застосування з деталізацією сегменту препаратів з пробіотичною активністю. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021. Т. 127. № 4. С. 55-67.
3. Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.
4. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань: пат. 93885 Україна. заявл. 25. 03. 2014.
5. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26: 86-89.

Продовження додатку А





National University of Pharmacy
Національний фармацевтичний
університет

Department of Technologies of
Pharmaceutical preparations
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

CERTIFICATE № 129

СЕРТИФІКАТ

This is to certify that
Цим засвідчується, що

Дарина Середенко

has participated in the X International Scientific-Practical Conference
брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції
"MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY"
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»
dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych
присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора Гладука Євгенія Володимировича

May 10-11, 2023, Kharkiv, Ukraine
10-11 травня 2023 року, Харків, Україна

Rector of the NUPh, prof.
Ректор НФаУ, проф.

**Head of the Department of
Technologies of Pharmaceutical
preparations, prof.**
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, проф.



Alla KOTVITSKA
Алла КОТВИЦЬКА

Oleksandr KUKHTENKO
Олександр КУХТЕНКО

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри Технологій
фармацевтичних препаратів

Кухтенко О.С.

“ 22 ” вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Дарини СЕРЕДЕНКО

- 1.Тема кваліфікаційної роботи: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта»
керівник кваліфікаційної роботи Оксана ЛЯПУНОВА, к. фарм. н., доцент
затверджений наказом НФаУ від “6” березня 2023 року № 59
- 2.Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи травень 2023р.
- 3.Вихідні дані до кваліфікаційної роботи проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії бактеріального вагініту; провести аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів даної групи; обґрунтувати методичний підхід до розробки лікарського засобу у формі песаріїв; провести комплексні фізико-хімічні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу супозиторної основи та технології виготовлення песаріїв для лікування бактеріального вагініту.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об’єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
- 5.Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): таблиць – 4, рисунків – 2.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри Технологій фармацевтичних препаратів	Оксана ЛЯПУНОВА Вересень 2022 р.	Оксана ЛЯПУНОВА Листопад 2022 р.
2.	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри Технологій фармацевтичних препаратів	Оксана ЛЯПУНОВА Листопад 2022 р.	Оксана ЛЯПУНОВА Грудень 2022 р.
3.	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри Технологій фармацевтичних препаратів	Оксана ЛЯПУНОВА Грудень 2022 р.	Оксана ЛЯПУНОВА Квітень 2023 р.

7. Дата видачі завдання «22» вересня 2022 р

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад	виконано
4	Оформлення результатів	Квітень	виконано
5	Подання до ЕК	Травень	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Дарина СЕРЕДЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Оксана ЛЯПУНОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету 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
1.	Середенко Дарина Русланівна	Вибір складу основи для пессаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта	Selection of the composition of the base for pessaries intended for the treatment of bacterial vaginitis	доц. Ляпунова О. О.	доц. Азаренко Ю. М.

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

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 112851 від « 1 » травня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Середенко Дарини Русланівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта / Selection of the composition of the base for pessaries intended for the treatment of bacterial vaginitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Ірина ВЛАДИМИРОВА

1%

23%

ВІДГУК

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

Дарини СЕРЕДЕНКО

**на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування
бактеріального вагініта».**

Актуальність теми. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.

Результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Багато клініцисти віддають перевагу інтравагінальному введення, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Досліджено фармацевтичний ринок України, та встановлено, що дана група лікарських засобів мало чисельна і обмежена. Проаналізовано основні групи допоміжних речовин, які входять до складу супозиторних основ. Практична цінність роботи не викликає сумнівів та полягає в розробці складу препарату на різних супозиторних основах.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____ доц. Оксана ЛЯПУНОВА

13 квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Дарини СЕРЕДЕНКО

на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування
бактеріального вагініта».

Актуальність теми. Дана кваліфікаційна робота виконана на кафедрі Технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.. Новий підхід до позиціонування продукції на ринку лікарських засобів акцентує велику увагу на створенні оптимальних умов, що забезпечують випуск високоякісних лікарських форм. Високу актуальність набуває проблема отримання песаріїв комбінованої дії на різних супозиторних основах для лікування вагінітів.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження: інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, систематизації, а також порівняння інформації. В роботі детально проаналізовано використання відповідних лікарських форм та обґрунтовано розробка комбінованих супозиторій для лікування бактеріального вагініту на різних супозиторних основах.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здійснено вибір супозиторних основ, основних і допоміжних речовин, що утворюють песарії для лікування бактеріального вагініту. Проведено дослідження з вивільнення діючих речовин, мікробіологічної дії, використання ПАР та консервантів

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Автором кваліфікаційної роботи проведені дослідження із розробки складу супозиторіїв, для чого були проведені структурно-механічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження. Концентрації діючих речовин були обрані на підставі досліджень літератури.

Недоліки роботи. Кожна робота потребує великих зусиль та затрат і не виключає можливих помилок чи деяких зауважень. В роботі зустрічаються друкарські помилки та невдалі вислови, повтори.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому кваліфікаційна робота виконана грамотно, якісно, у відповідності до сучасних вимог. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту у Екзаменаційній Комісії НФаУ, та заслуговує високої оцінки, а її автор – Дарина СЕРЕДЕНКО - присвоєння кваліфікації "магістр".

Рецензент

доц. Юлія АЗАРЕНКО

18 квітня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу

засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкач А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкач А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПс17(5,5з)-01а групи НФаУ 2023 року випуску Дарини СЕРЕДЕНКО

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Оксана ЛЯПУНОВА

Рецензент к.фарм.н., доц. Юлія АЗАРЕНКО

(ім'я, прізвище)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(4,10 д)-07 групи Дарини СЕРЕДЕНКО

(ім'я, прізвище)

на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАЧ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Дарина СЕРЕДЕНКО

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

Освітньою програмою Фармація

на тему: «Вибір складу основи для песаріїв, що призначені для лікування бактеріального вагініта»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____

/ Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дарина СЕРЕДЕНКО довела актуальність і необхідність створення песаріїв для лікування бактеріального вагініту. Продемонструвала уміння обґрунтувати запропоновані рішення, погоджувати теоретичні припущення з практичними умовами.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Оксана ЛЯПУНОВА

“13” квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри

Технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

“24” квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 15 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН