

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**фармацевтичний факультет**  
**кафедра аптечної технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ**  
**ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-03  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація  
Анастасія ВОЛОБУЄВА

**Керівник:** завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

**Рецензент:** завідувачка кафедри заводської технології  
ліків, д.фарм.н., професорка Олена РУБАН

**Харків 2024**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу джерел літератури щодо сучасного стану захворюваності на вагінальний кандидоз, а також методи його фармакотерапії. Наведено результати маркетингового аналізу щодо наявності на фармацевтичному ринку України супозиторіїв.

Наведено експериментальні дослідження та результати з розроблення складу песаріїв для лікування вагінального кандидозу, а також викладено технологічний процес їх отримання.

Кваліфікаційна робота викладена на 54 с., складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 12 табл., 5 рис.

*Ключові слова:* флуконазол, фармакотехнологічні дослідження, фармакологічні властивості, супозиторії, склад, технологія.

## ANNOTATION

The master's thesis is devoted to the analysis of literature sources regarding the current state of vaginal candidiasis incidence, as well as methods of its pharmacotherapy. The results of a marketing analysis regarding the availability of suppositories on the pharmaceutical market of Ukraine are given.

Experimental researches and results on the elaboration of the composition of pessaries for the treatment of vaginal candidiasis are given, as well as the technological process of their production is described.

The qualification work is laid out on 54 pages, consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of used sources from 33 sources, 12 tables, 5 figures.

**Keywords:** fluconazole, pharmacotechnological research, pharmacological properties, suppositories, composition, technology.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ ТА РОЗРОБЛЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ .....	8
1.1. Сучасні підходи до фармакотерапії вагінального кандидозу .....	8
1.2. Сучасні допоміжні речовини в технології супозиторіїв.....	17
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1 .....	21
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	22
2.1. Об'єкти дослідження .....	22
2.2. Методи дослідження .....	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	29
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ FLUCONAZOLE.....	30
3.1. Обґрунтування вибору fluconazole при розробленні супозиторіїв.....	30
3.2. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробленні супозиторіїв .....	35
3.3. Розроблення технології супозиторіїв з fluconazole в умовах лабораторії.....	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	49
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	54
ДОДАТКИ .....	58

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВК –вагінальний кандидоз

рВК – рецидивуючий вагінальний кандидоз

ГКС – глюкокортикостероїди

МГД – моногліцериди дистильовані

МБЧ – мікробіологічна чистота

КЖО – комплексно-жирова основа

ПАР – поверхнево-активних речовин

## ВСТУП

Протягом останніх десятиліть мікози, зокрема вагінальний кандидоз, стали поширеною клінічною хворобою в гінекології. Широке використання нових медичних технологій (інтенсивна цитостатична та імуносупресивна терапія, трансплантація органів і тканин, інвазивні діагностичні та лікувальні процедури та ін.), пандемія ВІЛ-інфекції, а також успіхи в лікуванні бактеріальних і вірусних інфекцій призвели до збільшення популяції імунокомпрометованих пацієнтів з високим ризиком розвитку поверхневих і інвазивних (глибоких) грибкових інфекцій.

Вивчення літератури та асортименту, представлених на фармацевтичному ринку лікарських форм, які використовуються зовні для лікування інтравагінальних інфекцій, не залишає сумнівів, що однією з перспективних є супозиторії. Вони зручні для застосування, безболісні, компактні, активна речовина в даній лікарській формі проявляє мінімум побічних ефектів, а при правильному виборі допоміжних речовин вони характеризуються високою біодоступністю. Усі ці якості пояснюють популярність цієї лікарської форми в гінекологічній практиці.

Супозиторії мають декілька важливих переваг. По-перше, вони забезпечують пряме доставлення активної речовини до місця інфекції, що сприяє швидшому та більш ефективному лікуванню. По-друге, супозиторії мінімізують системний вплив ліків на організм, що зменшує ризик розвитку побічних ефектів. По-третє, їх використання є зручним і не вимагає спеціальної підготовки або допомоги, що робить їх привабливим вибором для багатьох пацієнток.

Серед активних речовин, які використовуються в складі супозиторіїв для лікування вагінального кандидозу, особливу увагу заслуговує *fluconazole*. *Fluconazole* є високоефективним протигрибковим препаратом, який блокує синтез ергостеролу, важливого компонента клітинної мембрани грибка. Це призводить до порушення структури мембрани і загибелі грибкових клітин.

Fluconazole має широкий спектр дії та високий профіль безпеки, що робить його оптимальним вибором для лікування вагінального кандидозу.

Таким чином, зростаючи потребу в ефективних і безпечних лікарських формах для лікування вагінального кандидозу, розробка супозиторіїв з fluconazole зумовлює актуальність і перспективність дослідження.

**Об'єкти дослідження** – діючі та допоміжні речовини і вагінальні супозиторії, методики дослідження.

**Предмет дослідження** – розроблення технології супозиторіїв з fluconazole в умовах лабораторії.

**Метою нашого дослідження** є розробка складу супозиторіїв з протигрибковою дією, обґрунтування вмісту активної речовини та оптимальної основи для її введення.

**Завдання дослідження:**

- визначити сучасні підходи до фармакотерапії вагінального кандидозу;
- проаналізувати сучасні допоміжні речовини в технології супозиторіїв;
- проаналізувати об'єкти дослідження;
- виокремити методи дослідження;
- обґрунтувати вибір fluconazole при розробленні супозиторіїв;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин при розробленні супозиторіїв;
- розробити технології супозиторіїв з fluconazole в умовах лабораторії.

**Методи дослідження.** Для інтерпретації науково-практичних завдань були використані новітні фізико-хімічні, структурномеханічні, біофармацевтичні, математичні, фармакологічні, мікробіологічні.

**Практичне значення.** На підставі проведеного дослідження отримано дані, які є важливим етапом у розробці нових лікарських препаратів на основі речовини Fluconazole, що у подальшому сприятиме

розширенню асортименту вітчизняних засобів для лікування вагінального кандидозу.

**Структура роботи.** Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків.

## РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ ТА РОЗРОБЛЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ

### 1.1. Сучасні підходи до фармакотерапії вагінального кандидозу

Збудниками вагінального кандидозу (ВК) є дріжджеподібні гриби роду *Candida*, серед яких виділяється *Candida albicans* (викликає захворювання у 80-89% випадків) та інші види *Candida*, так звана група non-*albicans*:

- *Candida glabrata*,
- *Candida tropicalis*,
- *Candida krusei*,
- *Candida parapsilosis*,
- *Candida guilliermondii*,
- *Candida dubliniensis*,
- *Candida lusitaniae* [1].

Проте за більш сучасними даними зростає значення штамів *Candida non-albicans* у етіологічній структурі ВК. Згідно з дослідженням А. Arastehfar et al., з 145 ізолятів дріжджів, виявлених у 107 пацієнтів, *Candida albicans* викликали кандидоз у 78,6% випадків, *C. glabrata* – у 11,7%, *C. krusei* – у 7,6%, *C. parapsilosis* – у 1,3% і *C. tropicalis* – у 0,7% [3].

Важливо відзначити, що у здорових людей гриби роду *Candida* можуть бути присутні на слизовій оболонці ротової порожнини (60%), кишечнику (80%), піхви (20%), епітелії шкіри (10%), не викликаючи інфекційного процесу, оскільки вони є опортуністичними патогенами [6].

Існують три форми ВК:

- безсимптомна,
- гостра
- і хронічна.

Безсимптомне носійство визначається відсутністю симптомів, але при лабораторному дослідженні виявляють гриби роду *Candida* у виділеннях



підвищення у кількості менше  $10^4$  КУО/мл. Ця форма зафіксована у 15-20% невагітних жінок репродуктивного віку.

Гостра форма ВК супроводжується яскраво вираженими клінічними ознаками:

- гіперемією,
- набряком,
- рясними або помірними виділеннями зі статевих шляхів,
- висипанням у вигляді везикул на шкірі і слизових оболонках вульви та піхви.

Лабораторне дослідження підтверджує високий титр грибів роду *Candida* ( $>10^4$  КУО/мл), а тривалість захворювання не перевищує 2 місяців [7].

Хронічна форма ВК характеризується тривалістю захворювання понад 2 місяці. На шкірі і слизових оболонках вульви та піхви переважають вторинні елементи, такі як інфільтрації, ліхенізація та атрофія тканин.

Існують дві основні класифікації: за класифікацією Британської асоціації з питань сексуального здоров'я та ВІЛ (BASHH) ВК може бути гострим або рецидивуючим, в той час як Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) визначають рецидивуючий ВК як мінімум три епізоди за рік. У половині випадків у жінок із рецидивуючим ВК симптоми повертаються протягом декількох днів до 3 місяців після успішного лікування гострої форми [24].

Кандидозну інфекцію слід трактувати як вказівник на певний несприятливий стан організму, оскільки гриби *Candida spp.* є не безумовними патогенами, а складають коменсальну флору. Для ініціації інфекційного процесу необхідні конкретні умови.

До факторів ризику розвитку ВК відносять:

- Персистенція *Candida spp.* (виявлена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції при відсутності позитивного результату культурного дослідження між епізодами).

- Неадекватно контрольований цукровий діабет.
- Імуносупресія.
- Стани, пов'язані із збільшеним рівнем естрогенів (включаючи вагітність, гормональну замісну терапію та, можливо, прийом комбінованих оральних контрацептивів).
- Нещодавній (до 3 місяців перед епізодом ВК) прийом антибіотиків, що порушує мікрофлору піхви [8].

У хворих на цукровий діабет спостерігається збільшення рівня глюкози в тканинах піхви, що сприяє адгезії та росту дріжджів на поверхні епітелію слизової оболонки. Вищий рівень глюкози може також погіршити захисні властивості організму, зокрема, знижуючи міграцію нейтрофілів і слабляючи їхню хемотаксичну та фагоцитарну активність.

Підвищений рівень естрогенів стимулює вироблення епітеліальними клітинами інгібіторів, таких як гепарансульфат, які заважають взаємодії рецепторів гранулоцитів із відповідними лігандами дріжджів. Це пояснює частоту симптомів ВК у середині менструального циклу та їх зменшення під час менструації [13].

Основним завданням у лікуванні ВК є пригнічення збудника інфекції. Сучасні лікарські рекомендації стверджують, що лікування ВК визначається етіологією, клінічною формою та характером захворювання. Навіть при збереженні провідної ролі *Candida albicans* у ВК (85-90% випадків), за останні 10 років виявлено майже вдвічі більше випадків кандидозу, зумовленого іншими видами *Candida spp.* Внаслідок цього сьогодні ВК, спричинений видами *Candida*, відмінними від *C. albicans*, визначається як кандидозна інфекція, згадуючи про *C. non-albicans* [25].

Лікування ускладнень у випадках рецидивуючого ВК, оскільки деякі види грибів роду *Candida* є частиною нормальної мікрофлори і відомі своєю стійкістю до більшості протигрибкових препаратів. Таким чином, лікування рецидивів ВК вимагає максимально ефективних стратегій, які включають

протигрибкові препарати з широким спектром дії, охоплюючи штами *C. albicans* та *C. non-albicans* [15].

Один з таких препаратів, які відповідають всім критеріям – це антимікотик сертаконазол, відомий під торговою назвою Залаїн® Овулі (виробництво компанії Egis), який відзначається високою активністю, зручністю застосування та безпечністю.

Сертаконазол, який є похідним бензотіофену та імідазолу, демонструє подвійну протигрибкову дію, об'єднуючи фунгістатичні і фунгіцидні властивості. Цей подвійний механізм дії препарату визначається не лише наявністю імідазолового кільця в його структурі, але й наявністю бензотіофену.

Азолова структура антимікотичних препаратів вже добре відома своєю здатністю порушувати синтез ергостеролу, ключового компонента мембрани грибової клітини, що забезпечує фунгістатичний ефект.

З метою подолання резистентності *Candida* до антимікотиків, зокрема азолів, в складі сертаконазолу було введено новий компонент – бензотіофен, високоліпофільну речовину, яка полегшує проникнення препарату в клітину. Бензотіофен, завдяки своїй структурній подібності до амінокислоти триптофану, легко інтегрується в мембрану грибової клітини, взаємодіючи з ліпідами та забезпечуючи порушення проникності мембрани. Це призводить до розриву плазматичної мембрани грибової клітини та її загибелі, і цей ефект виявляється при мінімальних концентраціях препарату.

Дослідження, проведені останніми часами, підтверджують успішність та безпечність використання сертаконазолу для лікування рецидивуючого вагінального кандидозу (рВК). Препарат демонструє широкий антимікотичний спектр, охоплюючи різні патогени, такі як:

- *Candida*,
- *Cryptococcus*,
- *Malassezia*,
- *Aspergillus*,

- *Scedosporium* та інші.

Також він виявляє антимікробну дію відносно стрептококів, стафілококів та трихомонад.

У рандомізованих дослідженнях, порівняльно з тривалим застосуванням еконазолу, застосування сертаконазолу одноразово виявилось більш ефективним, прийнятним і безпечним. Ефективність сертаконазолу була статистично значуще вищою, а результати мікроскопічного дослідження урогенітальних мазків підтвердили цю перевагу.

Дослідження з використанням сертаконазолу під час вагітності не виявило зв'язку із збільшеним ризиком негативних наслідків, включаючи переривання вагітності, передчасні пологи та низький гестаційний вік при народженні. Застосування сертаконазолу на першому триместрі не призводило до підвищення загального ризику серйозних вроджених вад [22].

Отже, хімічна структура сертаконазолу, яка поєднує фунгіцидні та фунгістатичні властивості, демонструє високу ефективність та безпечність у лікуванні рВК. Результати досліджень вказують на його переваги як ефективного та безпечного засобу для лікування та профілактики рецидивів рецидивуючого вагінального кандидозу.

Сучасні підходи до фармакотерапії вагінального кандидозу охоплюють широкий спектр методів та препаратів для ефективного лікування цієї грибкової інфекції. Зокрема, в лікуванні ВК використовують антимікробні засоби, антифунгальні препарати та пробіотики.

Одним із основних класів препаратів є азоли, такі як флуконазол, кетоконазол та інші, які мають здатність ефективно знищувати грибки роду *Candida*. Ці препарати доступні у різних формах: таблетки, креми, вагінальні свічки, що надає можливість вибору оптимального методу застосування в залежності від індивідуальних потреб пацієнта.

Крім того, важливу роль в лікуванні вагінального кандидозу відіграють пробіотики, які сприяють відновленню природного мікробіома вагіни. Використання пробіотиків, таких як *Lactobacillus*, може допомогти

підтримувати здоров'я вагінального середовища та запобігати повторному виникненню інфекції.

Для лікування інфекційних уражень вульви і піхви використовують різноманітні методи, включаючи медикаментозну та немедикаментозну терапію, з урахуванням патогенезу, клінічних проявів та результатів лабораторної діагностики.

Основне завдання лікування бактеріальних уражень вульви і піхви – визначити та врахувати фактори патогенезу, враховуючи чутливість збудника до лікарських препаратів. Згідно з оновленим Європейським (IUSTI / WHO) керівництвом, рекомендується використовувати метронідазол або кліндаміцин як засоби першої лінії терапії для неускладнених бактеріальних вагінальних інфекцій [21]. Вибір залишається за пацієнткою, з урахуванням економічної ефективності.

Незважаючи на успішне лікування деякими антибіотиками, рецидиви виникають у 15-30 % випадків протягом 3 місяців, і антибіотикотерапія може спричинити зниження нормальної мікрофлори піхви. Ці фактори ризику можуть призводити до зменшення рівня лактобацил та розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві.

Упродовж останніх десятиліть стратегії лікування вагінітів і вагінозів пройшли суттєві зміни – від застосування місцевих антисептичних спринцювань та системного прийому антибіотиків до локального використання різноманітних комбінованих препаратів. Оскільки інфекційні захворювання статевих шляхів у жінок рідко обмежуються лише одним мікроорганізмом, частіше фахівці стикаються з рецидивуючими вагінітами, спричиненими полімікробними асоціаціями. Тому для ефективного лікування раціонально використовувати концепцію фізіологічного підходу, яка базується на локальній дії комбінованих вагінальних препаратів. У сучасній практиці лікування вагінітів перевагу віддають засобам місцевого застосування, які містять лікарські компоненти з антианаеробною та антимікотичною дією.

Локальне лікування бактеріальних вульвовагінітів не поступається за ефективністю пероральній терапії і в багатьох випадках його перевершує. Дослідження показали, що використання вагінальних форм метронідазолу призводить до достовірно вищого рівня бактеріологічного (88%) та клінічного (91%) видужання порівняно з пероральним прийомом препарату (64%, 67% відповідно).

Місцеве лікування набуває особливого значення при поєднанні локалізованих форм вагінітів з неспецифічною або грибковою інфекцією. Переваги локальної терапії включають мінімальний ризик побічних реакцій, зручний режим застосування, високу прихильність до терапії, зниження фармакологічного навантаження, відсутність протипоказань і можливість використання у різних групах жінок, включаючи вагітних та годуючих матерів. Локальна терапія з комбінованими препаратами дозволяє досягти ефекту при наявності ко-патогенів, знижуючи ризик розвитку резистентності мікроорганізмів і поліпшуючи вплив на запальні фокуси.

Оцінка ефективності подібних комбінованих препаратів показала, що використання антибактеріальних і протигрибкових компонентів в комбінованій терапії значно зменшує кількість рецидивів бактеріальних вульвовагінітів. Зокрема, за результатами оцінки через 104 дні після лікування виявлено, що монотерапія призводить до 52% випадків рецидиву, у порівнянні з 33% у випадку комбінованої терапії [20].

Отже, відзначено, що згідно з даними Т.Ф. Татарчук та інших, в 95,99% випадків лікарі віддають перевагу місцевій терапії для лікування бактеріальних вульвовагінітів і мікст-інфекцій піхви [29].

Склад комбінованих препаратів, які використовуються для локального лікування інфекційних уражень вульви і піхви, ураховуючи їхню поліетіологічність, зазвичай включає 5-нітроімідазол та протигрибкові лікарські засоби (наприклад, метронідазол 100 мг + міконазол 100 мг; метронідазол 500 мг + міконазол 100 мг). Важливо зауважити, що призначення метронідазолу 100 мг у складі фіксованої комбінації може

виявитися менш ефективним, оскільки рекомендована доза цього нітроїмідазолу, відповідно до оновлених рекомендацій (2018 р.), становить 400–500 мг двічі на добу [27].

Деякі комбіновані препарати для місцевого лікування вульвовагінітів включають антибіотики широкого спектра і протизапальні стероїдні засоби, наприклад: кліндаміцин 20 мг/г + міконазол 20 мг/г; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + міконазол 100 мг + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; тернідазол 200 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + еконазол 100 мг + преднізолон 3 мг.

Проте слід відзначити, що експертна рада IUSTI / WHO включила ністатин до переліку піхвових препаратів з обмеженою доступністю [32]. Згідно з J.M. van Cutsem та D. Thienpont [31], у порівнянні антимікотичної активності міконазолу і ністатину перший виявився значно більш ефективним відносно всіх досліджуваних видів патогенних грибів (див. рисунок).

Нарешті, щодо лікування локального запалення нижнього відділу жіночого статевого тракту, топічні глюкокортикостероїди (ГКС) не можуть вважатися препаратами вибору, оскільки вони мають імуносупресивний ефект, спричиняючи зниження імунного захисту. Імунодепресивна дія ГКС включає пригнічення клітинного імунітету (зменшення міграції стовбурових клітин кісткового мозку, В-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, Т-лімфоцитопенія), а також гальмування фагоцитозу і перетравлювальної функції мікрофагів і макрофагів. ГКС, завдяки своєму імунодепресивному впливу, збільшують схильність організму до бактеріальних, грибкових, вірусних і паразитарних інфекцій. Крім того, імунодефіцит, пов'язаний з ГКС, є ключовою умовою для активації вірусу папіломи людини [27].

Серед комбінованих лікарських засобів для локальної терапії інфекційних вульвовагінітів звертає на себе увагу новітній препарат Нео-Пенотран® Форте (ТОВ "Зентіва Україна"). Цей препарат рекомендується

для місцевого лікування вагінальних інфекцій [26]. Вагінальні супозиторії Нео-Пенотран® Форте – це інноваційна двокомпонентна система, що містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, які не взаємодіють синергічно або антагоністично, і використовуються з використанням вітепсолу як супозитарної основи [23].

Отже, лікування інфекційних уражень вульви і піхви є складним завданням, яке вимагає комплексного підходу. Застосування різноманітних методів, включаючи медикаментозну та немедикаментозну терапію, спрямоване на досягнення антиінфекційного, протизапального та знеболювального ефекту. Основне завдання полягає у виборі лікарських препаратів, зокрема метронідазолу чи кліндаміцину, з урахуванням ефективності та економічної доцільності.

Зміни в стратегіях лікування вагінітів свідчать про перехід від традиційних методів до локальних комбінованих препаратів, особливо у випадках полімікробних асоціацій та рецидивів. Комбіновані препарати, такі як Нео-Пенотран® Форте, представляють інноваційні рішення для ефективного локального лікування вагінальних інфекцій. Оцінка ефективності підтверджує переваги комбінованих препаратів над монотерапією, сприяючи значному зниженню ризику рецидивів. Важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів та віддавати перевагу місцевій терапії.

Усе враховуючи, використання комбінованих препаратів для місцевого лікування вульвовагінітів видається перспективним методом, сприяючи покращенню якості лікування та зменшенню ризику рецидивів.



## 1.2. Сучасні допоміжні речовини в технології супозиторіїв

З метою вибору оптимального носія для супозиторіїв використовують різні основи та інші допоміжні речовини, що дозволено застосовувати в медичній практиці [17]. Твердий жир (*Adeps solidus*), згідно із Фармакопеею України 2.0 (С. 453), є сумішшю моно-, ди-, тригліцеридів жирних кислот, які можуть бути отримані естерифікацією жирних кислот природного походження гліцерином або переестерифікацією природних жирів. Це представлено крихкою воскоподібною масою від білого до світло-жовтого кольору, із допустимим сіруватим або жовтуватим відтінком та характерним для жиру запахом. Температура плавлення не перевищує 37 °С, температура затвердіння не менше 30 °С, кислотне число не перевищує 0,5. Гідроксильне число – не більше 50, йодне число – не більше 3,0, перекисне число – не більше 3,0 [4, с. 90].

Щодо Вітепсолу S, згідно з Європейською Фармакопеею 2005 року (5 видання), це біла, тверда, крихка маса, легкоплавка при температурі тіла, без смаку і запаху. Хімічно це суміш тригліцеридів насичених жирних кислот з 1 % моно- і дигліцеридів тих самих кислот. Температура плавлення – 33,5-35,5 °С, температура тверднення – 32,5-34,5 °С; йодне число не перевищує 3,0, а кислотне число – не більше 0,07 [18].

Лецитин, згідно з USP 32-NF 27 (стор. 1131), має характеристики, такі як густина 0,97 г/см<sup>3</sup> (у вигляді рідини) та щільність 0,5 г/см<sup>3</sup> (у вигляді порошку); йодне число – 95-100 (рідина) і 82-88 (порошок); число омилення – 196. Воно розчиняється в аліфатичних і галогенованих вуглеводнях, мінеральних оліях та жирних кислотах, практично нерозчинне в рослинних оліях, тваринних жирах, полярних розчинниках та воді, і при змішуванні з водою гідратується, утворюючи емульсії [19].

Лецитин – це складна суміш фосфатидів, головним чином фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину та

фосфатидиллінозетону, із різною кількістю інших речовин (тригліцериди, жирні кислоти, карбогідрати), отримана із нерафінованої рослинної олії.

Спирт цетостеариловий (Cetostearyl alcohol) – суміш твердих аліфатичних спиртів, в основному стеарилового і цетилового, пропорції яких можуть значно варіювати, але зазвичай складає більше половини стеаринового і 20-35% цетилового спиртів. Цей спирт є стабільним у продуктах, розчинним у етанолі (95%), етері та оліях, практично нерозчинним у воді. Він використовується в фармацевтичних і косметичних препаратах для місцевого застосування як пом'якшувальна, емульгувальна та підвищуюча в'язкість речовина, а також як співемульгатор в емульсіях.

Моногліцериди дистильовані (МГД), відомі як Diacetylated Monoglycerides згідно з USP 40-NF35, виробляються з пальмового масла і представляють гліцеринові ефіри стеаринової та пальмітинової кислот. Зберігають вміст моногліцеридів на рівні не менше 90%, а а-моногліцеридів не менше 80%, при цьому вміст вільного гліцерину не перевищує 1,5%. Кислотне число не перевищує 3, а температура плавлення становить 65-66 °С. МГД відрізняються високою емульгуючою здатністю порівняно з моностеаратом гліцерину. Вони доступні у формі таблеток або порошку з коліром від білого до кремового, при цьому не мають запаху [33].

Вода очищена, згідно з ДФУ 2.0, є прозорою, безбарвною рідиною без смаку і запаху.

Таблиця 1.1

Показники якості, що визначаються для песаріїв

№ п/п	Показник	Методика	Норми
1	Однорідність вмісту	2.9.6 тест В	При вмісті діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % ЛЗ витримує

			випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі 85—115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту ЛЗ
2	Однорідність маси	2.9.5	+ - 5 %
3	Однорідність дозованих одиниць	2.9.40	Обчислюють за показниками прийнятності
4	Розчинення	2.9.3, 2.9.42	За 45 хв у середовище розчинення повинно перейти не менше ніж 75 % діючої речовини, супозиторії та песарії на гідрофільній основі повинні розчинитися не більше ніж за 60

			хв
5	Температура плавлення	2.2.15	Лише для ліпофільних основ Не більше ніж 37о С

Отже, вибір оптимального носія для супозиторіїв включає в себе використання різних основ та допоміжних речовин, які дозволено застосовувати в медичній практиці. Наприклад, твердий жир (Adeps solidus) визначається як суміш моно-, ди-, тригліцеридів жирних кислот з певними характеристиками, включаючи температурні параметри та хімічні властивості. Щодо Вітепсолу S, його описано як білу, тверду масу з певними температурними параметрами та хімічним складом з насичених жирних кислот.

Лецитин, спирт цетостеариловий, та моногліцериди дистильовані представлені згідно зі своїми фармакопейними характеристиками, вказуючи на їхні властивості та застосування у фармацевтиці та косметології.

У випадку моногліцеридів дистильованих (МГД), важливо відзначити їхню високу емульгувальну здатність та можливість виготовлення у формі таблеток чи порошку. Загальною рисою є те, що вода очищена, згідно з ДФУ 2.0, визначається як безсмакова та безбарвна рідина. Всі ці допоміжні речовини використовуються в фармацевтичних та косметичних препаратах для різноманітних цілей, включаючи місцеве застосування, емульгацію та підвищення в'язкості.

## Висновки до розділу 1

1. Вагінальний кандидоз викликається грибами роду *Candida*, основними збудниками є *Candida albicans* та інші види. Сучасні дані свідчать про збільшення значення *Candida non-albicans* у структурі вагінального кандидозу. Хвороба може мати форму безсимптомного носійства, гострої або хронічної. Лікування інфекційних уражень вульви і піхви є складним завданням, яке вимагає комплексного підходу. Застосування різноманітних методів, включаючи медикаментозну та немедикаментозну терапію, спрямоване на досягнення антиінфекційного, протизапального та знеболювального ефекту. Основне завдання полягає у виборі лікарських препаратів, зокрема метронідазолу чи кліндаміцину, з урахуванням ефективності та економічної доцільності. Використання комбінованих препаратів для місцевого лікування вульвовагінітів видається перспективним методом, сприяючи покращенню якості лікування та зменшенню ризику рецидивів.
2. Вибір оптимального носія для супозиторіїв включає в себе використання різних основ та допоміжних речовин, які дозволено застосовувати в медичній практиці. Наприклад, твердий жир (*Adeps solidus*) визначається як суміш моно-, ди-, тригліцеридів жирних кислот з певними характеристиками, включаючи температурні параметри та хімічні властивості. Щодо Вітепсолу S, його описано як білу, тверду масу з певними температурними параметрами та хімічним складом з насичених жирних кислот. Лецитин, спирт цетостеариловий, та моногліцериди дистильовані представлені згідно зі своїми фармакопейними характеристиками, вказуючи на їхні властивості та застосування у фармацевтиці та косметології.

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Об'єкти дослідження

Розробка нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв або песаріїв повинна ґрунтуватися на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки, з урахуванням вимог.

Ректальні лікарські препарати можуть виявляти свою дію як локально, так і системно. Введені у піхву у вигляді песаріїв, антифібрінолітичні засоби взаємодіють локально з очікуваним запальним процесом. Важливими критеріями для лікарської форми є її комфортність для пацієнта, вигідність та раціональність, які враховуються не лише з економічного і естетичного погляду, але перш за все з точки зору фармакодинаміки препарату та відповідності сучасним вимогам фармакотерапії.

Необхідно враховувати кілька аспектів під час розробки нового лікарського препарату:

- Оцінка перспективності препарату в контексті сучасних методів лікування даної патології.
- Аналіз наявності конкурентоспроможних аналогів на фармацевтичному ринку.

Методологія розробки оптимального складу та технології препарату визначається обраною лікарською формою. Розробка сучасних лікарських засобів можлива лише за умови теоретично обґрунтованого планування та проведення експериментальних досліджень.

Розробка лікарських препаратів вимагає урахування кількох ключових аспектів:

- Використання загального методологічного підходу до фармацевтичної розробки.
- Дотримання вимог до якості лікарських препаратів.
- Врахування медико-біологічних вимог до лікарського препарату.
- Дотримання принципів і правил забезпечення якості, включаючи

Керівництво з GMP.

- Орієнтація на сучасний науковий рівень знань, що включає результати власних фундаментальних досліджень і дані літератури.
- Використання вичерпної інформації про лікарську речовину, представленої в Drug Master File (DMF).
- Раціональне використання широкого асортименту допоміжних речовин з урахуванням наукового підходу до їх застосування.
- Використання сучасного рівня досліджень, що включає розширений набір сучасних методів досліджень та належне обладнання, наприклад, різноманітні фармакопейні тести, такі як «Розчинення» і «Розпадання» для твердих лікарських засобів.
- Забезпечення масштабування процесів.

У ДФУ 2.0 визначено загальні стандарти для супозиторіїв і песаріїв, які описані в розділах «Лікарські засоби для ректального застосування» та «Лікарські засоби для вагінального застосування». Додатково, у розділі 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» вперше представлена стаття «Супозиторії та песарії, виготовлені в умовах аптек» [5].

Загальні вимоги до супозиторіїв і песаріїв, як для промислового, так і для екстемпорального виробництва, включають забезпечення мікробіологічної чистоти та ефективності антимікробних консервантів відповідно до статей «Мікробіологічна чистота ЛЗ» (ДФУ 5.1.4.) та «Ефективність антимікробних консервантів» (ДФУ 5.1.3) [5].

Для визначення загальної концепції розробки нових комбінованих лікарських препаратів існують кілька дослідницьких напрямків. Це включає можливість отримання нових лікарських засобів з відомих природних джерел, об'єднуючи їх в новому комплексному препараті з іншими біологічно активними речовинами (аналоговий або напівемпіричний метод), або поєднання природних та/або синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів з метою виявлення синергізму (метод суцільного скринінгу).

Застосування цих напрямків досліджень відбувається відповідно до традиційної схеми, що передбачає виявлення сильного та швидкого ефекту дії лікарського засобу.



## 2.2. Методи дослідження

У ході виконання завдання було застосовано сучасні методи фізико-хімічного, технологічного та фармакологічного дослідження. При контролі якості песаріїв враховували такі параметри:

- опис,
- ідентифікація,
- середня маса,
- однорідність маси,
- однорідність вмісту,
- розпадання або розчинення,
- температура плавлення чи час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв,
- стійкість до руйнування,
- наявність домішок,
- мікробіологічна чистота (МБЧ)
- та кількісне визначення.

Зовнішній вигляд супозиторіїв (песаріїв) повинен відповідати вимогам ДФУ 1.2 статті «Лікарські засоби для вагінального застосування». При аналізі властивостей субстанцій необхідно дослідити такі параметри: кристалічність субстанцій визначається відповідно до ДФУ 2.2, розділ 5.11, і проводиться за допомогою поляризаційного мікроскопу.

Розчинність субстанції визначається, взявши 0,100 мг речовини та розчиняючи її у пробірці з 30 мл розчинника, яку потім збудовано протягом однієї хвилини. Градацію розчинності визначають відповідно до вказівок ДФУ 2.0, розділ 5.11. Визначення рН розчинів субстанцій та песаріїв здійснюється методом потенціометрії, як описано в ДФУ 2.0. Для визначення рН водного розчину песаріїв використовується методика, згідно з пунктом 2.2.3 ДФУ, «Потенціометричне визначення рН» [2].

Процедура включає наступне: один песарій поміщається у конічну колбу об'ємом 150 мл, додається 100 мл гарячої води і перемішується протягом 10 хвилин за допомогою скляної палички. Отриманий розчин фільтрується через фільтр «синя стрічка», при цьому відкидаються перші порції фільтрату. Для вимірювання використовується вольтметр марки РВ-11 "Sartorius AG", який має градацію в одиницях рН та чутливість 0,05 одиниць рН. Усі вимірювання проводяться при температурі в межах від 20 °С до 25 °С, з попередньою калібруванням приладу за допомогою стандартних буферних розчинів.

Оцінку однорідності песаріїв проводять шляхом візуального аналізу поперечного перерізу відповідно до вимог ДФУ 2.0, статті «Лікарські засоби для вагінального застосування». Для визначення колоїдної стабільності композицій, що перебувають у розплавленому стані, проводили оцінку за змінами зовнішнього вигляду при термостатуванні при температурі  $40,0 \pm 1,0$  °С. Стабільність емульсії вважається збереженою, якщо протягом 3 годин після термостатування не відбувається виділення водної фази та утворення жирової фази більше 0,5 см в пробірках, наповнених емульсією на  $2/3$  їх об'єму.

Температуру плавлення песаріїв визначають методом відкритого капілярного вимірювання, з використанням температури плавлення речовин, які тануть при температурі нижче за температуру кипіння води, відповідно до ДФУ 2.0, пункт 2.2.15. Абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовій та видимій областях проводять відповідно до ДФУ 2.0, розділу 2.2.5. Вимірювання оптичної густини зразків препарату здійснюється на спектрофотометрі "SPECORD 200" у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Газова хроматографія – це метод хроматографічного розділення, який базується на різниці у розподілі частинок між двома незмішуваними фазами, де рухомою фазою є газ-носіє. Визначення та ідентифікація розчинів стандартних зразків, АФІ (стандартних зразків ефірних олій) та

ефірних олій у супозиторіях (песаріях) виконуються за допомогою газової хроматографії відповідно до вказівок ДФУ 2.0, розділу 2.2.28.

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) – це метод розділення, де рухомою фазою є рідина, а нерухомою фазою, яка розташована в колонці, є тонкодисперсна тверда речовина або рідина, нанесена на носій.

Для визначення супутніх домішок у розчинах субстанції ацикловіру та у розчинах супозиторіїв (песаріїв) після виготовлення і в процесі зберігання використовується рідинна хроматографія Agilent Technologies, відповідно до протоколу ДФУ 2.0, пункту 2.2.29 [11].

Визначення розпаду песаріїв сприяє встановленню того, чи розм'якшуються або розпадаються вони протягом визначеного часу в пристрої для визначення розпаду ректальних і вагінальних супозиторіїв. Цей аналіз виконується відповідно до ДФУ 2.0, пункту 2.9.2.

Визначення розміру часток порошків у песаріях застосовують метод мікроскопії відповідно до ДФУ 2.0, пункту 2.9.13, використовуючи мікроскоп KRUSS (виробництва Німеччини) зі збільшенням X 150.

Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу визначають за ДФУ 2.0, пункту 2.9.6, на 10 одиницях супозиторіїв або песаріїв, використовуючи тест В. Препарат визнається придатним, якщо вміст у не більше, ніж одній одиниці перевищує межі 85-115%, і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125% від середнього вмісту препарату. Проте, препарат вважається непридатним, якщо вміст перевищує межі 85-115% в більш ніж трьох одиницях або якщо хоча б одна одиниця виходить за межі 75-125% від середнього вмісту [16].

Однорідність маси для супозиторіїв та песаріїв визначають за ДФУ 2.0, пункту 2.9.5, на 20 одиницях. Лікарський засіб розглядається як придатний, якщо не більше двох окремих мас супозиторіїв або песаріїв відхиляються від середньої маси не більше  $\pm 5\%$ .

Стійкість песаріїв до руйнування визначається шляхом випробування, яке дає змогу встановити їхню стійкість при певних умовах, вимірюючи масу, необхідну для руйнування під дією стиснення на 10 супозиторіях або песаріях (згідно з ДФУ 2.0, пункт 2.9.24).

Дослідження структурно-механічних властивостей (відповідно до ДФУ 2.0, пункту 2.2.10) також включає в себе вивчення стійкості песаріїв як структурованих дисперсних систем, що характеризуються реологічними параметрами. В основному, структурно-механічні (реологічні) характеристики супозиторіїв або песаріїв аналізуються на ротаційному віскозиметрі MyrV2-R (виробництво Viscotech, Іспанія) відповідно до методики, викладеної в ДФУ 2.0, пункті 2.2.10. Вимірювання в'язкості проводилися за допомогою шпинделів R3 і R4 при швидкості обертання 200 об/хв. Експерименти виконувалися при різних температурах в інтервалі від 31 °С до 3 °С, при яких супозиторна основа і супозиторна маса знаходилися у рідкому стані.

## Висновки до розділу 2

1. Розробка нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв або песаріїв повинна враховувати загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки, дотримуючись високих стандартів якості та враховуючи вимоги до сучасних лікарських форм. Ректальні лікарські препарати можуть виявляти ефект як локально, так і системно, особливо в контексті песаріїв, які взаємодіють локально з очікуваними запальними процесами. Ключовими критеріями для лікарської форми є комфортність для пацієнта, вигідність та раціональність, аспекти, які враховуються як з економічного і естетичного погляду, так і з точки зору фармакодинаміки препарату, а також відповідності сучасним стандартам фармакотерапії.
2. В результаті виконання завдання були застосовані сучасні методи фізико-хімічного, технологічного та фармакологічного дослідження для комплексного контролю якості песаріїв. При оцінці якості враховувались різноманітні параметри, такі як опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення чи час розм'якшення, стійкість до руйнування, наявність домішок, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

### РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ FLUCONAZOLE

#### 3.1. Обґрунтування вибору fluconazole при розробленні супозиторіїв

Вивчення літератури та асортименту, представлених на фармацевтичному ринку лікарських форм, що використовуються зовнішньо для лікування вагінальних інфекцій, не залишає сумнівів, що однією з перспективних є супозиторії. Вони зручні для прийому, безболісні, компактні, діюча речовина в даній лікарській формі проявляє мінімум побічних ефектів, і при правильному виборі допоміжних речовин вони характеризуються високою біодоступністю. Всі вищезазначені якості обумовлюють популярність цієї лікарської форми в гінекологічній практиці. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження є розробка складу супозиторіїв, що мають протигрибкову дію, обґрунтування вмісту в них активної речовини і оптимальної основи для її введення.

Таблиця 3.1

Ректальні та вагінальні супозиторії, що виробляються іноземними  
фірмами і містять однакові лікарські субстанції

Назва СЛП	Лікарська субстанція та її доза, г	Кількість супозиторіїв в упаковці	Фірма-виробник
Акамол-Тева	Парацетамол 0,15	12	Teva, Ізраїль
Арилін	Метронідазол 0,1	6	Wolff, Німеччина
Бісакодил	Бісакодил 0,01	5; 10	Познаньський ФЗ, Польща
Верал	Диклофенак	10	Slovakofarma,

	натрію 0,1		Словацька республіка
Вольтарен	Диклофенак натрію 0,025; 0,05; 0,1	10	Novartis, Швейцарія
Пнезол	Метронідазол 0,1	7	Sagmel, США
Гінодактарин	Міконазол 0,1	15	Janssen, Бельгія

Таблиця 3.2.

Ректальні та вагінальні лікарські препарати, що виробляються  
вітчизняними фармацевтичними фірмами

Назва СЛП	Лікарська субстанція та її доза, г	Кількість супозиторіїв в упаковці	Фірма-виробник
Свічки "Анузол"	Екст. красавки 0,02 Ксероформ 0,1 Цинку сульфат 0,05 Гліцерин 0,120	5; 10	Монфарм
Свічки "Бетіол"	Екст. красавки 0,015 Іхтіол 0,2	5	Лікхім
Свічки з диклофенаком ректальні	Диклофенак натрію 0,05	5	Монфарм
Свічки з новокаїном	Прокаїн 0,1	5	Монфарм
Супозиторії вагінальні "Еконазол-ЛХ"	Еконазолу нітрат 0,15	3	Лікхім

Супозиторії з простатиленом	Простатилен 0,03 Гліцерин 1:2	5	Лікхін
Супозиторії ректальні з метилурацилом	Метилурацил 0,5	5	Лікхін, Монфарм

Серед груп сучасних синтетичних антимікотичних засобів виділяються азоли, найбільш популярним представником яких є флуконазол, використаний нами як діюча речовина у розроблюваних супозиторіях. При виборі терапевтичної концентрації враховували, що при створенні лікарських форм, призначених для інтравагінального та ректального введення, як правило, керуються дозами, встановленими для перорального застосування. Відповідно до цього, як у медичній практиці України, так і в інших країнах між пероральними та інтравагінальними призначеннями щоденних та добових доз більшості препаратів різниці немає. Флуконазол, як правило, призначається всередину у капсулах з дозуванням 150 мг. Враховуючи вищесказане, кількість вводимого флуконазолу на один супозиторій також склала 150 мг.

Fluconazole є антифунгальним засобом, який належить до класу триазолів. Він використовується для лікування різних грибкових інфекцій, таких як кандидоз (включаючи вагінальний кандидоз), оральний тришинний лишай, криптококковий мембранний менингіт, гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз та інші.

Fluconazole виявляє активність проти широкого спектру грибів, включаючи:

- *Candida* spp. (наприклад, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* тощо),
- криптококки (наприклад, *Cryptococcus neoformans*),
- гістоплазми (наприклад, *Histoplasma capsulatum*),
- кокцидіоїди (наприклад, *Coccidioides immitis*), та інші.



Механізм дії полягає в тому, що Fluconazole завдає шкоди грибковим клітинам, знижуючи синтез ергостеролу, необхідного для стабільності клітинної мембрани. Це призводить до руйнування клітинної мембрани та загибелі грибка.

Таким чином, Fluconazole виявляє ефективність у лікуванні широкого спектру грибкових інфекцій, включаючи ті, які спричиняються *Candida albicans*, що робить його важливим препаратом у лікуванні грибкових захворювань.

Основні переваги використання fluconazole включають:

- Широкий спектр дії

Fluconazole ефективний проти багатьох видів грибків, включаючи *Candida albicans*, який є одним з основних патогенів інтравагінальних інфекцій.

- Висока біодоступність

Fluconazole добре всмоктується при вагінальному введенні, що забезпечує максимальне використання активної речовини.

- Мінімальні побічні ефекти

Fluconazole має низький ризик побічних реакцій, що робить його безпечним для використання в інтравагінальних супозиторіях.

- Зручність в застосуванні

Введення fluconazole у вигляді супозиторіїв є зручним і безболісним способом лікування, що сприяє більшій пацієнтській відповідальності та дотриманню курсу терапії.

- Доказана ефективність

Fluconazole є одним з найбільш досліджених та ефективних препаратів для лікування інтравагінальних грибкових інфекцій.

Отже, вибір fluconazole для використання у розробці супозиторіїв для лікування вагінальних інфекцій обґрунтований кількома ключовими факторами. Перш за все, цей антифунгальний препарат відомий своїм широким спектром дії, здатним ефективно боротися з різними видами

грибків, включаючи *Candida albicans*, що є основним патогеном інтравагінальних інфекцій. Крім того, fluconazole має високу біодоступність, що забезпечує максимальне використання активної речовини при вагінальному введенні. Його мінімальні побічні ефекти, доведена ефективність та зручність в застосуванні, зокрема у формі супозиторіїв, роблять цей препарат привабливим для пацієнтів та сприяють дотриманню курсу терапії. Таким чином, вибір fluconazole для включення до складу супозиторіїв обґрунтований науковою базою та реаліями клінічної практики, що підтверджують його ефективність та безпеку у лікуванні грибкових інфекцій.

### **3.2. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробленні супозиторіїв**

На сьогоднішній день у промисловому виробництві супозиторіїв застосовують основи гідрофобного, гідрофільного та дифільного характеру. У даній роботі були використані вітепсол Н-15, комплексно-жирова основа (КЖО), поліетиленоксидна (сплав ПЕО-400:ПЕО-1500 у співвідношенні 2:8), ГБО-5Т, бутирол.

Основа Witepsol, яка існує у різних модифікаціях, складається з суміші тригліцеридів природних насичених жирних кислот, головним чином, лауринової. Ці основи групи Witepsol сумісні з більшістю сучасних лікарських речовин і відзначаються високою стабільністю під час зберігання та фармакологічною нейтральністю. При кімнатній температурі вони є білою твердою речовиною, крихкою, легкоплавкою (при температурі тіла), без смаку і запаху. Основу Witepsol використовують для виготовлення супозиторіїв за сучасними методами, зокрема за допомогою методу виливання [12].

Комплексно-жирова основа (КЖО) - це основа для лікарських препаратів, що складається з комбінації різних жирів або жирових компонентів. Ця основа може включати в себе різні типи жирів, такі як тригліцериди, моно- та дигліцериди, а також інші складові, які забезпечують необхідні властивості для приготування лікарських форм, наприклад, емульгуючі речовини або стабілізатори. КЖО може бути використана для створення різних лікарських форм, таких як мазі, креми, гелі, супозиторії тощо, залежно від потреб конкретного лікарського засобу та методу застосування [9].

Поліетиленоксидні основи мають кілька переваг:

- Вони легко розчиняються у секретах слизових, що спрощує процес підбору речовин з точно заданою температурою плавлення.

- Ці основи повністю вивільняють включені в них лікарські засоби і не викликають подразнень слизової оболонки.
- Вони мають довгий термін зберігання і не зазнають змін, не створюючи сприятливого середовища для мікроорганізмів.
- При виготовленні супозиторіїв можна використовувати як метод пресування, так і метод виливання.
- Вони можуть успішно застосовуватися в субтропічних районах, оскільки добре переносять температурні коливання.
- Супозиторії на основі поліетиленоксидів мають привабливий зовнішній вигляд і доступні за ціною.
- Процес виробництва легко автоматизується.

Основа ГБО-5Т (сплав гідрогенованої бавовняної олії з 5% емульгатором Т-2) є світло-жовтою твердою масою з легким специфічним запахом. Температура плавлення становить 36-37°C [10].

Бутирол – це основа, яка складається 50 ч. гідрогенізованих жирів, 20 ч. парафіну, 30 ч. масла какао (ТФС 42-836-73). Твердість стосовно масла какао – 66,5 %, тпл - 37°C. Рекомендується для приготування супозиторіїв методом виливання й пресування [14].

Таким чином, вибір допоміжних речовин для розроблення супозиторіїв має велике значення для їх ефективності та якості. У даній роботі застосовувалися різні типи основ: гідрофобного, гідрофільного та дифільного характеру. Використання різноманітних основ дозволяє створити препарати з різними властивостями та призначенням.

Основа Witepsol є однією з використаних, і вона відома своєю стабільністю під час зберігання та нейтральністю фармакологічних властивостей. Комплексно-жирова основа (КЖО) є ще одним важливим варіантом, що складається з різних жирів та жирових компонентів, що забезпечують необхідні властивості для лікарських форм. Поліетиленоксидні основи також були використані, завдяки своїм перевагам, включаючи легке розчинення у слизових речовинах та довгий

термін зберігання. Вони є популярними в промисловому виробництві супозиторіїв через їхню простоту в виготовленні та стабільність. Додатково, в основі ГБО-5Т міститься емульгатор Т-2, що надає їй певні характеристики та стабільність. Бутирол також відзначається своєю твердістю та плавкістю, що робить його ідеальним для виготовлення супозиторіїв методом виливання й пресування.

### 3.3. Розроблення технології супозиторіїв з fluconazole в умовах лабораторії

Розробляючи склад і технологію супозиторіїв з флуконазолом, враховували природу та фізико-хімічні властивості лікарського засобу та основи. Супозиторії готували методом лиття, використовуючи форми з об'ємом ніші 1,5 г. Попередньо, експериментальним шляхом, був встановлений зворотний коефіцієнт заміщення флуконазолу (0,63), оскільки його вміст у супозиторіях перевищував 5%.

Компоненти складних основ плавили у фарфоровій чашці на водяній бані з урахуванням їх температур плавлення, а вітепсол – розплавляли. Флуконазол при виготовленні супозиторної маси вводили за типом суспензії.

Одним із показників якості супозиторіїв, що містять нерозчинну ні в основі, ні у воді речовину, є ступінь її дисперсності. Вона впливає на рівномірність розподілу речовини в супозиторній масі, точність її дозування, а також на процес звільнення та повноту проявлення терапевтичної дії лікарського препарату в цілому. Впливати на цей показник можна введенням поверхнево-активних речовин (ПАР), у якості яких використовували твін-80 та бензалконію хлорид (БАХ). Дисперсійний аналіз вихідної субстанції, а також подрібненої з ПАР та введеної в супозиторії, проводили з використанням оптичного мікроскопа та окулярного мікрометра при збільшенні (15x8).

Встановлено, що подрібнення флуконазолу з твином-80 або БАХ дозволило зменшити ступінь дисперсності речовини порівняно з початковою. Однак найдрібнодисперснішою речовиною було отримано під час подрібнення флуконазолу з комплексним диспергуючим агентом, що складається з твін-80 та бензалконію хлориду. Ця комбінація забезпечує розмір часток речовини до 30 мкм, з переважанням фракції часток до 10 мкм (75%-80%), що свідчить про задовільний рівень

дисперсності лікарської речовини.

Як відзначалося раніше, дисперсність діючої речовини впливає на точність та однорідність її розподілу в лікарській формі. У зв'язку з цим, в загальну фармакопейну статтю про супозиторії пропонується ввести додатковий показник «Однорідність дозування». Враховуючи це, проводили оцінку якості супозиторіїв за вказаним показником, визначаючи в них кількісний вміст флуконазолу.

Для аналізу був обраний спектрофотометричний метод як точний, досить швидкий та дозволяючий поєднати якісну і кількісну оцінку основного компонента. Вибір довжини детектування (261 нм) обумовлений наявністю специфічного максимуму в УФ-спектрі речовини. В якості розчину порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводню. Розрахунок кількісного вмісту проводили відносно розчину стандартного зразка.

Аналізуючи отримані відносні помилки визначення речовини в лікарській формі, приготованій на різних основах, зробили висновок, що введення ПАР мало позитивний вплив на розподіл та однорідність флуконазолу під час виготовлення супозиторійної маси та в кінцевому продукті – в супозиторіях, незалежно від застосовуваної основи. Незважаючи на те, що вміст флуконазолу в супозиторіях, приготованих без твина-80 та бензалконію хлориду, відповідає вимогам нормативної документації, спостерігається нерівномірність розподілу флуконазолу, що підтверджується достатньо високою помилкою визначення антимікотика.

Відносна помилка визначення флуконазолу в супозиторіях, приготованих з використанням ПАР, на основах витепсол, ПЕО, КЖО, ГБО-5Т, бутирол, була значно нижче ( $\pm 0,71\%$ ,  $\pm 0,80\%$ ,  $\pm 1,54\%$ ,  $\pm 1,27\%$  та  $\pm 1,17\%$  відповідно) порівняно з відотною помилкою визначення флуконазолу в супозиторіях, що не містять комплексний диспергатор ( $\pm 2,89\%$ ,  $\pm 2,87\%$ ,  $\pm 3,90\%$ ,  $\pm 3,76\%$  та  $\pm 3,60\%$  відповідно).

Наступним етапом у розробці складів супозиторіїв з флуконазолом було визначення спектру біоцидної дії лікарської форми. Враховуючи, що запальні захворювання статевих органів супроводжуються асоціаціями грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, при введенні БАХ у супозиторні основи, як ПАР, метою його використання було досягнення антисептичної дії. Відомо, що в низьких концентраціях він виявляє активність щодо грампозитивних коків, грамнегативних бактерій та грибів роду *C. albicans*. Також у фармацевтичній технології БАХ використовують як консервант лікарської форми, що забезпечує її мікробіологічну стабільність під час зберігання.

Протигрибкову активність супозиторіїв визначали методом дифузії у агаровий гель відносно специфічного тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653. Зважаючи на те, що перебіг захворювання вагінального кандидозу супроводжується наявністю мікст-інфекції, для встановлення спектру дії лікарського препарату додатково використовували тест-штами мікроорганізмів:

- *Bacillus subtilis* ATCC 6633,
- *Bacillus cereus* ATCC 10702,
- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 - P,
- *Escherichia coli* ATCC 25922,
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Результати мікробіологічного дослідження наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Антибактеріальна активність модельних зразків супозиторіїв з флуконазолом ( $p < 0,05$ )

Допоміжні речовини у складі супозиторіїв	Зони інгібування росту тест-пггамів, мм					
	<i>C. albicans</i> ATCC	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>St. aureus</i> ATCC	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC	<i>B. subtilis</i> ATCC



із флуконазол ом	885-653		6538- P		9027	6633
1. Вітепсол	18,35±0, 15	8,90±0,3 6	8,05±0,1 6	9,16±0,3 1	8,30 ± 0 ,24	10,57±,6 1
2. Твін-8о Вітепсол	19,47±0, 18	10,03± 0,31	8,20±0,3 2	9,37±0,2 5	8,70±0,2 0	10 ,60±0,61
3.Бензалконі ю хл Вітепсол	23,55±0, 16	12,17±0, 33	9,08±0,3 4	12,40±0, 23	10,40±0, 23	13,16±0, 45
4. Твін-8о Бензалконію хл Вітепсол	24,52±0, 18	14,13±0, 35	12,15±0, 29	14,06±0, 16	12,47±0, 24	14,93± 0,63
5. Сплав ПЕО	20,43±0, 12	9,95±0,2 9	9,10±0,2 6	9,02±0,1 9	9,30±0,2 1	9,86±0,4 9
6. Твін-80 Сплав ПЕО	21,53±0, 16	13,06±0, 24	10,18±0, 23	11,08±0, 19	12,30±0, 29	12,07±0, 53
7.Бензалконі ю хл Сплав ПЕО	24,55±0, 18	13,95±0, 23	10,23±0,1 8	12,27±0, 16	12,53±0, 12	12,62±0, 60
8.Твін-80 Бензалконію хл Сплав ПЕО	25,65±0, 16	15,67± 0,38	12,20±0, 37	14,35±0, 19	14,57±0, 17	15,95± 0,65
9. КЖО	15,62±0, 27	8,02± 0,58	9,00±0,3 5	9,05±0,3 0	8,10 ± 0 ,35	8,88±0,5 4
10. Твін-80 КЖО	16,65±0, 17	9,02±0,5 9	9,30±0,4 0	10,27±0, 21	8,50±0,5 0	10,02±0, 74

11.Бензалко нію хл КЖО	20,46±0, 26	10,07±0, 55	10,13±0, 34	10,37±0, 32	10,30±31	11,98±0, 55
12.Твін-80 Бензалконію хл КЖО	21,72±0, 20	13,20±0, 47	12,12±0, 28	11,30 ± 0 ,35	11,40±0, 29	13,88±0, 67
13. ГБО-5Т	15,21±0, 35	7,67±0,3 5	8,99±0,5 3	8,15±0,3 0	8,27± 0,38	8,11±0,3 5
14. Твін-80 ГБО-5Т	15,99±0, 21	8,13±0,6 6	9,79±0,6 8	8,96±0,2 3	9,67± 0,42	8,75±0,3 2
15.Бензалко нію хл ГБО-5Т	19,31± 0,25	9,54±0,4 7	10,23±0, 41	10,10 ± 0,45	9,45±0,3 6	9,99±0,6 8
16. Твін-80 Бензалконію хл ГБО-5Т	19,78± 0,22	11,11 ± 0,55	12,11 ± 0,34	10,99±0, 23	11,37±0, 21	11,87±0, 54
17. Бутирол	15,57±0, 32	7,92±0,4 7	9,07±0,4 5	8,30±0,3 2	8,11 ± 0, 33	8,02±0,3 3
18. Твін-80 Бутирол	16,47±0, 25	8,07±0,6 9	10,05±0, 45	9,03±0,2 7	9,20±0,3 1	8,86±0,4 4
19.Бензалко нію хл Бутирол	19,40± 0,23	9,03±0,3 8	10,00±0, 41	10,18±0, 34	9,29±0,3 4	10,28±0, 68
20. Твін-80 Бензалконію хл Бутирол	20,50±0, 29	11,20±0, 51	12,17± 0,46	10,58±0, 15	11,30±0, 13	12,05±0, 68

З отриманих даних, представлених у табл. 3.1, випливає, що супозиторії з флуконазолом проявляють біоцидну дію на всі взяті в експеримент тест-штами мікроорганізмів. Зрозуміло, що більш виражені зони інгібування росту спостерігалися у відношенні до тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653. Максимальне їх значення зафіксоване при дифузії флуконазолу з супозиторіїв, приготовлених на основах вітепсолу та ПЕО. Розмелювання лікарської речовини з твіном-80 та, в більшій мірі, з БАХ статистично значуще посилює протигрибкову дію лікарської форми. Однак найбільші зони затримки росту тестового мікроорганізму отримано при вивченні супозиторіїв, склад яких флуконазол вводився при послідовному розмелюванні з БАХ, а потім з твіном-80.

Щодо інших тест-штамів мікроорганізмів, супозиторії, що не містять у своєму складі ПАР, проявляють приблизно однакову антибактеріальну активність. Зони затримки росту, в залежності від досліджуваної основи та тест-штаму, знаходяться у інтервалі від 8 мм до 10 мм. При введенні ПАР у лікарську форму зони затримки росту збільшуються.

Отримані результати свідчать, що послідовне розмелювання флуконазолу з бензалконієм хлоридом та твіном-80 під час виготовлення супозиторіїв статистично значуще підвищує ступінь антибактеріальної та протигрибкової дії лікарської форми, яка найбільш виражена у супозиторіїв, приготовлених на основах вітепсолу та ПЕО. Результати експерименту також підтвердили припущення про посилення антибактеріального спектру дії супозиторіїв при комбінованому застосуванні твіна-80 та БАХ у розмелюванні флуконазолу.

Вибір основи-носія для виготовлення супозиторіїв з флуконазолом також здійснювали за допомогою біофармацевтичних досліджень, досліджуючи процес вивільнення лікарської речовини в експериментах *in vitro* методами діалізу через напівпроникну мембрану та тесту

«Розчинення».

Під час проведення методу діалізу через напівпроникну мембрану супозиторій обгортали в целофанову плівку, попередньо занурену у воду, очищену протягом 30 хвилин, і опускали в посуд, що містить 50,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводню. Діаліз проводили в умовах термостата при температурі  $(37 \pm 1)$  °С. Проби діалізату по 10,0 мл відбирали через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 хвилин з моменту початку експерименту, доповнюючи взяті об'єми новими порціями діалізної середи. Флуконазол у діалізаті визначали в зазначені проміжки часу методом спектрофотометрії в УФ-області за вищезазначеною довжиною хвилі. У якості розчину порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводню.

Отримані результати представлені на рис. 3.1 (додаток А) та 3.2. (додаток Б), з яких випливає, що значну роль у процесі вивільнення антимікотика з лікарської форми відіграє не лише характер основи, але й присутність у них ПАР, які змінюють динаміку цього процесу. Вплив ПАР на профіль вивільнення лікарської речовини зафіксований у всіх досліджених основах.

Найповніше та швидке вивільнення лікарської речовини в діалізат відзначено у супозиторіях, приготовлених на гідрофільній поліетиленоксидній основі, що містить ПАР. Максимальна концентрація була досягнута на 45-й хвилині і залишалась на одному рівні до кінця експерименту. З основи вивільнилося майже 90% флуконазолу, у той час як у супозиторіях, приготовлених на цій же основі, але без наявності твіна-80 і БАХ, цей показник становив 76,0%.

Другою за швидкістю та повнотою вивільнення флуконазолу є основа вітепсол, що містить комбінацію ПАР. Протягом усього часу проведення експерименту спостерігалось поступове зростання концентрації речовини в акцепторній середовищі. По завершенні експерименту у діалізаті також було виявлено приблизно 100%. Процес

вивільнення флуконазолу з супозиторіїв, приготовлених на цій же основі, але без попереднього диспергування з ПАР, досить повільний. Протягом експерименту не досягнуто повноти вивільнення діючої речовини.

Найнижчі показники інтенсивності та повноти вивільнення речовини встановлено при аналізі супозиторіїв, виготовлених на гідрофобних основах – бутирол, ГБО-5Т та КЖО. При додаванні твіна-80 з БАХ у основи кінцева концентрація антимікотика у діалізній середовищі збільшилась порівняно з супозиторіями, що не містять ПАР, проте повнота виведення так і не була досягнута.

Отже, результати, отримані методом діалізу, свідчать, що найбільш оптимальними для виготовлення супозиторіїв з флуконазолом є поліетиленоксидна основа та вітепсол, які містять у своєму складі поверхнево-активні речовини твіна-80 і БАХ.

Для вивчення кінетичних закономірностей вивільнення лікарської речовини з вивчених супозиторних основ використовували додатковий тест – «Розчинення», який останнім часом досить широко застосовується в дослідженнях *in vitro*. Аналіз проводили методом «Обертова корзинка» за допомогою тестера для перевірки розчинності серії DT боб від Erweka. В якості акцепторної середовища використовували 0,1 М кислоту хлористоводородну, об'єм якої складав 500 мл зі швидкістю обертання корзинки 10 об/хв. Проби по 10 мл забирали через 5, 10, 15, 30, 45 хвилин з моменту початку експерименту. Взяті об'єми проб поповнювали новими порціями середовища розчинення за температури  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Результати експерименту представлені на рисунках 3.3 (Додаток В) і 3.4 (Додаток Г).

Встановлено, що з супозиторіїв, що не містять ПАР, найшвидше та повніше вивільнення флуконазолу спостерігається з лікарської форми, приготовленої на поліетиленоксидній основі. На 15 хвилині експерименту його вміст у акцепторній середі становить близько 80%, а

на 30 хвилині – майже 100%. Динаміка вивільнення речовини з основ вітепсол, бутирол, КЖО та ГБО-5Т практично однакова. Спостерігається поступове зростання концентрації діючого компонента у середі розчинення протягом всього часу експерименту. Проте до кінця 45 хвилини повнота його вивільнення так і не досягається.

Наявність твіна-80 та бензалконію хлориду в супозиторіях значно підвищує швидкість вивільнення з них активного інгредієнта, особливо з супозиторіїв, приготовлених на основах вітепсол Н-15 та ПЕО. Вміст антимікотика у акцепторній середі цих супозиторіїв в 9 і 1,2 рази більше відповідно. Пік концентрації лікарської речовини, що вивільняється з них, відзначений на 10 хвилинах експерименту, і його вміст складає не менше 90%. (На рис.3.4 криві вивільнення флуконазолу з супозиторіїв на основах вітепсолу та ПЕО майже співпадають). До 45 хвилини зростає вміст флуконазолу з супозиторіїв на основах бутиролу, КЖО, ГБО-5Т, проте не відзначено повної його вивільнення.

Результати, отримані за допомогою двох методів досліджень, свідчать, що оптимальним вимогам щодо вивільнення речовини відповідають поліетиленоксидна основа та вітепсол Н-15, в які флуконазол вводився диспергуванням з твіном-80 та бензалконієм хлоридом.

Отже, на підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та технологічних досліджень можна зробити висновок, що найбільш прийнятними основами є вітепсол та поліетиленоксидна, а оптимальним методом введення флуконазолу – його диспергування з бензалконієм хлоридом та твіном-80.

Використовуючи фармакопейні та розроблені методики, проводили оцінку якості супозиторіїв згідно з НД за характеристиками:

- зовнішній вигляд,
- середня маса та відхилення від неї,

- температура плавлення,
- час повної деформації,
- значення величини рН водного витяження,
- дисперсність флуконазолу,
- його якісний та кількісний вміст у супозиторіях.

Результати представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Показники якості супозиторіїв із флуконазолом

Основ а	Темпера тура плавлен ня, °С	Значе ння рН	Час повн. деф орм., хв	Час розчине ння, хв	Кількіс ний зміст, г/ супп.	Справж ність, значенн я Rf	«Розчине ння», %
Вітеп со л Н-15	35,8 - 36,3	7,0 - 7,5	12,5 - 13,5	-	0,1510 г	0,90	98,5%
ПЕО4 00: ПЕО1 500 (2:8)	-	5,2 - 5,4	-	9 ,0 - 11,0	0,1531 г	0,91	99,1%

За зовнішнім виглядом супозиторії мають однакову торпедоподібну форму, є однорідними, білого кольору, з гладкою поверхнею (на продольному розрізі відсутні вкраплення). Середня маса складає 1,5 г, відхилення не перевищує  $\pm 5\%$ . Час повної деформації, час розчинення, температура плавлення також відповідають вимогам. Розмір часток у супозиторіях не перевищує 30 мкм. Вміст флуконазолу у акцепторній середі за використання приладу «Обертальна корзинка» через 30 хвилин

повинен складати не менше 75% (Q). Кількісний вміст флуконазолу вписується у допустимі норми відхилень розробленої методики.

Аутентичність речовини підтверджується методами УФ-спектрофотометрії, а також хроматографією в тонкому шарі сорбента.

Отже, на підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та технологічних досліджень можна зробити висновок, що найбільш прийнятними основами є вітепсол та поліетиленоксидна, а оптимальним методом введення флуконазолу – його диспергування з бензалконієм хлоридом та твіном-80. Результати експерименту дозволили обґрунтувати і розробити склад і технологію супозиторіїв з флуконазолом, що відповідають вимогам і призначених для лікування вагінальних кандидозів.



### Висновки до розділу 3

1. Вибір fluconazole для використання у розробці супозиторіїв для лікування вагінальних інфекцій обґрунтований кількома ключовими факторами. Перш за все, цей антифунгальний препарат відомий своїм широким спектром дії, здатним ефективно боротися з різними видами грибків, включаючи *Candida albicans*, що є основним патогеном інтравагінальних інфекцій. Крім того, fluconazole має високу біодоступність, що забезпечує максимальне використання активної речовини при вагінальному введенні. Його мінімальні побічні ефекти, доведена ефективність та зручність в застосуванні, зокрема у формі супозиторіїв, роблять цей препарат привабливим для пацієнтів та сприяють дотриманню курсу терапії. Таким чином, вибір fluconazole для включення до складу супозиторіїв обґрунтований науковою базою та реаліями клінічної практики, що підтверджують його ефективність та безпеку у лікуванні грибкових інфекцій.
2. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для розроблення супозиторіїв базується на їхній ефективності, стабільності та зручності в використанні, що гарантує якість та ефективність лікарських форм для пацієнтів. На сьогоднішній день у промисловому виробництві супозиторіїв застосовують основи гідрофобного, гідрофільного та дифільного характеру. У даній роботі були використані вітепсол Н-15, комплексно-жирова основа (КЖО), поліетиленоксидна (сплав ПЕО-400:ПЕО-1500 у співвідношенні 2:8), ГБО-5Т, бутирол.
3. Отже, на підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та технологічних досліджень можна зробити висновок, що найбільш прийнятними основами є вітепсол та поліетиленоксидна, а оптимальним

методом введення флуконазолу – його диспергування з бензалконієм хлоридом та твіном-80. Результати експерименту дозволили обґрунтувати і розробити склад і технологію супозиторіїв з флуконазолом, що відповідають вимогам і призначених для лікування вагінальних кандидозів.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вагінальний кандидоз викликається грибами роду *Candida*, основними збудниками є *Candida albicans* та інші види. Сучасні дані свідчать про збільшення значення *Candida non-albicans* у структурі вагінального кандидозу. Хвороба може мати форму безсимптомного носійства, гострої або хронічної. Лікування інфекційних уражень вульви і піхви є складним завданням, яке вимагає комплексного підходу. Застосування різноманітних методів, включаючи медикаментозну та немедикаментозну терапію, спрямоване на досягнення антиінфекційного, протизапального та знеболювального ефекту. Основне завдання полягає у виборі лікарських препаратів, зокрема метронідазолу чи кліндаміцину, з урахуванням ефективності та економічної доцільності. Використання комбінованих препаратів для місцевого лікування вульвовагінітів видається перспективним методом, сприяючи покращенню якості лікування та зменшенню ризику рецидивів.

2. Вибір оптимального носія для супозиторіїв включає використання різних основ та допоміжних речовин, які дозволено застосовувати в медичній практиці. Наприклад, твердий жир (*Adeps solidus*) визначається як суміш моно-, ди-, тригліцеридів жирних кислот з певними характеристиками, включаючи температурні параметри та хімічні властивості. Щодо Вітепсолу S, його описано як білу, тверду масу з певними температурними параметрами та хімічним складом з насичених жирних кислот. Лецитин, спирт цетостеариловий, та моногліцериди дистильовані представлені згідно зі своїми фармакопейними характеристиками, вказуючи на їхні властивості та застосування у фармацевтиці та косметології.

3. Розробка нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв або песаріїв повинна враховувати загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки, дотримуючись високих стандартів якості та

враховуючи вимоги до сучасних лікарських форм. Ректальні лікарські препарати можуть виявляти ефект як локально, так і системно, особливо в контексті песаріїв, які взаємодіють локально з очікуваними запальними процесами. Ключовими критеріями для лікарської форми є комфортність для пацієнта, вигідність та раціональність, аспекти, які враховуються як з економічного і естетичного погляду, так і з точки зору фармакодинаміки препарату, а також відповідності сучасним стандартам фармакотерапії.

4. В результаті виконання завдання були застосовані сучасні методи фізико-хімічного, технологічного та фармакологічного дослідження для комплексного контролю якості песаріїв. При оцінці якості враховувались різноманітні параметри, такі як опис, ідентифікація, середня маса, однорідність маси, однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення чи час розм'якшення, стійкість до руйнування, наявність домішок, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

5. Вибір fluconazole для використання у розробці супозиторіїв для лікування вагінальних інфекцій обґрунтований кількома ключовими факторами. Перш за все, цей антифунгальний препарат відомий своїм широким спектром дії, здатним ефективно боротися з різними видами грибків, включаючи *Candida albicans*, що є основним патогеном інтравагінальних інфекцій. Крім того, fluconazole має високу біодоступність, що забезпечує максимальне використання активної речовини при вагінальному введенні. Його мінімальні побічні ефекти, доведена ефективність та зручність в застосуванні, зокрема у формі супозиторіїв, роблять цей препарат привабливим для пацієнтів та сприяють дотриманню курсу терапії. Таким чином, вибір fluconazole для включення до складу супозиторіїв обґрунтований науковою базою та реаліями клінічної практики, що підтверджують його ефективність та безпеку у лікуванні грибкових інфекцій.

6. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для

розроблення супозиторіїв базується на їхній ефективності, стабільності та зручності в використанні, що гарантує якість та ефективність лікарських форм для пацієнтів. На сьогоднішній день у промисловому виробництві супозиторіїв застосовують основи гідрофобного, гідрофільного та дифільного характеру. У даній роботі були використані вітепсол Н-15, комплексно-жирова основа (КЖО), поліетиленоксидна (сплав ПЕО-400:ПЕО-1500 у співвідношенні 2:8), ГБО-5Т, бутирол.

7. Отже, на підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та технологічних досліджень можна зробити висновок, що найбільш прийнятними основами є вітепсол та поліетиленоксидна, а оптимальним методом введення флуконазолу – його диспергування з бензалконієм хлоридом та твіном-80. Результати експерименту дозволили обґрунтувати і розробити склад і технологію супозиторіїв з флуконазолом, що відповідають вимогам і призначених для лікування вагінальних кандидозів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бенюк В. О., Щерба О. А. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. *Здоров'я жінки*. 2017. № 8(124). С. 44–50.
2. Бур'ян К. О. Розробка складу та технології супозиторіїв з фунгіцидною активністю. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. / Нац. фарм. ун-тет. Харків, 2009. 20 с.
3. Вдовиченко Ю. П., Гопчук О. М. Бактеріальний вагіноз – монотерапія комбінованими препаратами. *Здоров'я жінки*. 2016. № 1(107). С. 132–136.
4. Голяновський О. В., Мехедко В. В., Будченко М. А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. *Здоров'я жінки*. 2017. № 8(124). С. 89–95.
5. Державна Фармакопея України : Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках. ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. Х. : РІРЕГ, 2014. С. 716-723.
6. Зайченко Г. В., Степанова К. О., Сініцина О. С. Сучасні уявлення про неспецифічні інфекційні захворювання піхви. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 6(35). 11-17.
7. Климнюк С. І., Михайлишин Г. І., Маланчук Л. М. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 3. С. 21–31.
8. Коновалова Т.С. Кандидозний вульвовагініт і кандидоз кишечника – спільні аспекти етіопатогенезу та кореляційний взаємозв'язок. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2003. № 4. С. 83-94.

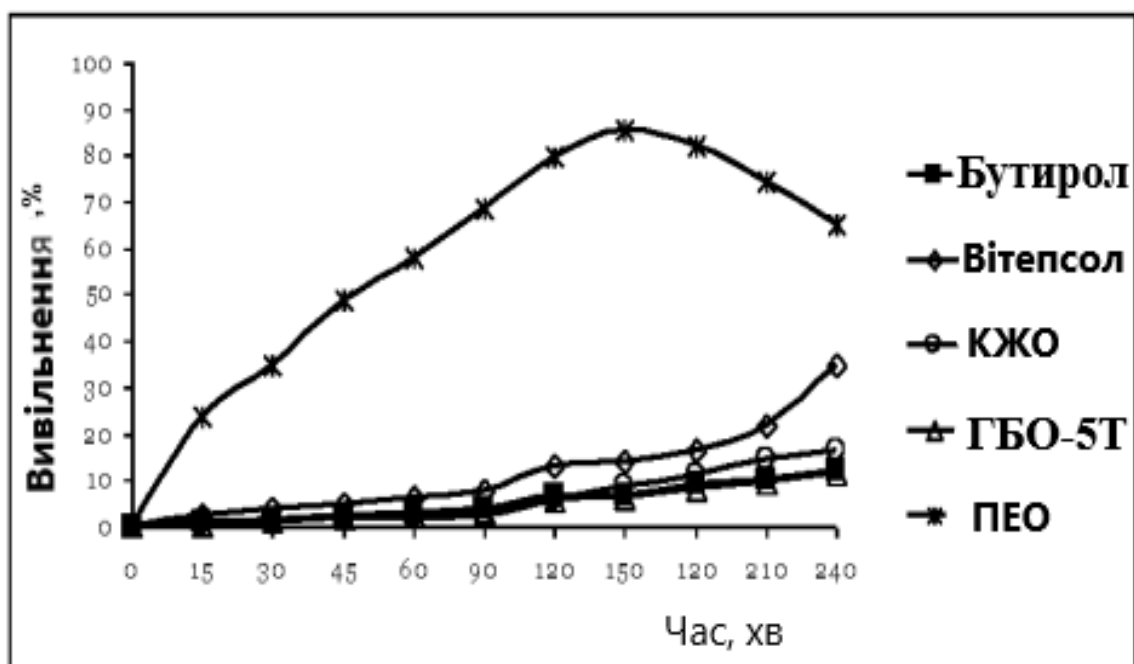
9. Малецька З. В., Давтян Л. Л. Обґрунтування вибору поверхневоактивних речовин у складі вагінальних супозиторіїв. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 48–52.
10. Перцев І.М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України. *Вісник фармації*. 2001. № 1(25). С. 43–49.
11. Правила зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах : Наказ МОЗ України № 584 від 16.12.2003 р. К., 2003. 7 с. URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>
12. Ярних Т.Г. Супозиторні основи: вивчення асортименту. *Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики*. 2010. Вип. XXIII. № 4. С. 79–80.
13. Barbieri R. L. Effective treatment of recurrent bacterial vaginosis. *OBG Management*. 2017. Vol. 29, no. 7. P. 7–12.
14. Borges S., Barbosa J., Teixeira P. Gynecological Health and Probiotics. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics*. 2016. Vol. 4 : Probiotics in Health. P. 741–752.
15. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa / M.M. Harriot, E.A. Lilly, T.E. Rodriguez et al. *Microbiology*. 2010. Vol. 156, № 12. P. 3635-3644.
16. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution (MiniReview). *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003. № 38. P. 9-12.
17. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. 2001. № 23 (8). P. 1296–1310.
18. Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. G. Pappas. *Clin. Infectious Diseases*. 2009. № 48. P. 503–535.

19. Coleman J. S., Gaydos C. A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56, no. 9. P. 1–9.
20. Dubchak A.E., Milevskii A.V. Modern methods of treatment of inflammatory diseases of the cervix in women of reproductive age. Literature review. *Reproductive endocrinology*. 2018. 1(39). P. 16-20.
21. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017.
22. Hay P., Patel S., Daniels D. UK National Guideline for the management of Bacterial Vaginosis. 2012. P. 1–15.
23. Instruction MH NEO-PENOTRAN® FORTE, vaginal suppositories, Alvogen Pharma Trading Europe. Compendium. 2021. URL: <https://compendium.com.ua/info/220383/neo-penotran-sup-sup-forte/>
24. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021. 23(1). P. 37-42.
25. Kroon S. J., Ravel J., Huston W. M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 110, no. 3. P. 327–336.
26. Neo-Penotran Forte (Neo-Penotran® Forte). Registration certificate UA / 5477/01/01, Annex 3 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 2295 від 11.11.2020. URL: [http://optima-ukraine.com.ua/uploads/5/27235-dn\\_2595\\_11\\_11\\_2020\\_dod\\_3.pdf](http://optima-ukraine.com.ua/uploads/5/27235-dn_2595_11_11_2020_dod_3.pdf).
27. Paladine H. L., Desai U. A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018. No. 97(5). P. 321–329.
28. Recommendations for probiotic use / Floch M.H., Madsen K.K., Jenkins Dj. et al. Y. Clin Gastroenterol. 2006. № 40. P. 275-278.
29. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018. 29(13). 1258 p.



30. STD Treatment Guidelines 2010:  
<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm>
31. Tatarchuk T.F., Kulagina L.V., Petrova G.A., Radchenko V.V., Shaverska V.V., Sorokina A.M., Smirnova O.V. Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive endocrinology*. 2020. 3(53). 102 p.
32. The United States Pharmacopoeia 40: The National Formulary 35. New York, 2017. 2569 p.
33. Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*. 1992. 17(6). P. 392-404.

## **ДОДАТКИ**



3.1 Динаміка вивільнення флуконазолу із супозиторіїв, що не містять ПАР

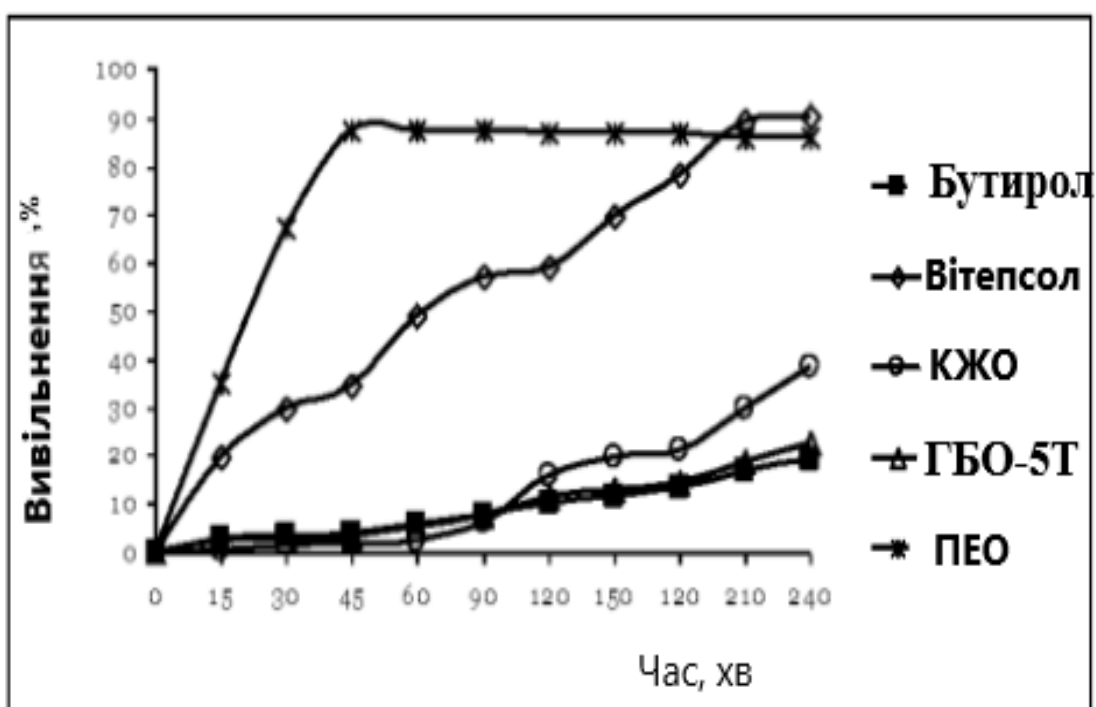


Рис. 3.2. Динаміка вивільнення флуконазолу із супозиторіїв, що містять ПАР

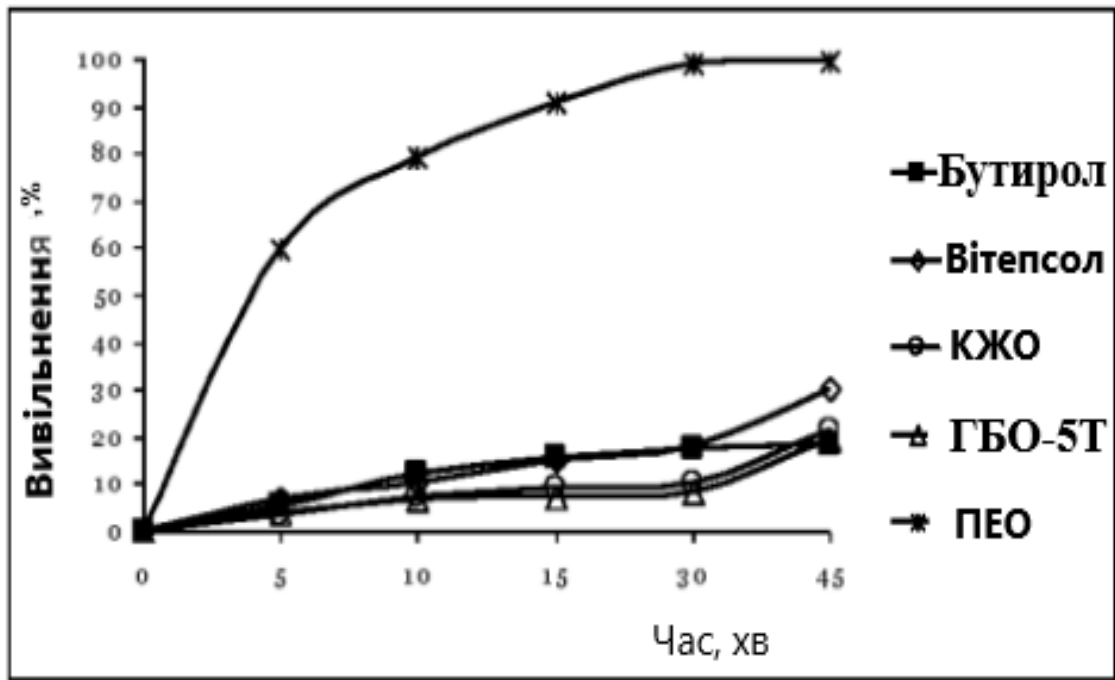


Рис. 3.3. Динаміка вивільнення флуконазолу із супозиторіїв, що не містять ПАР

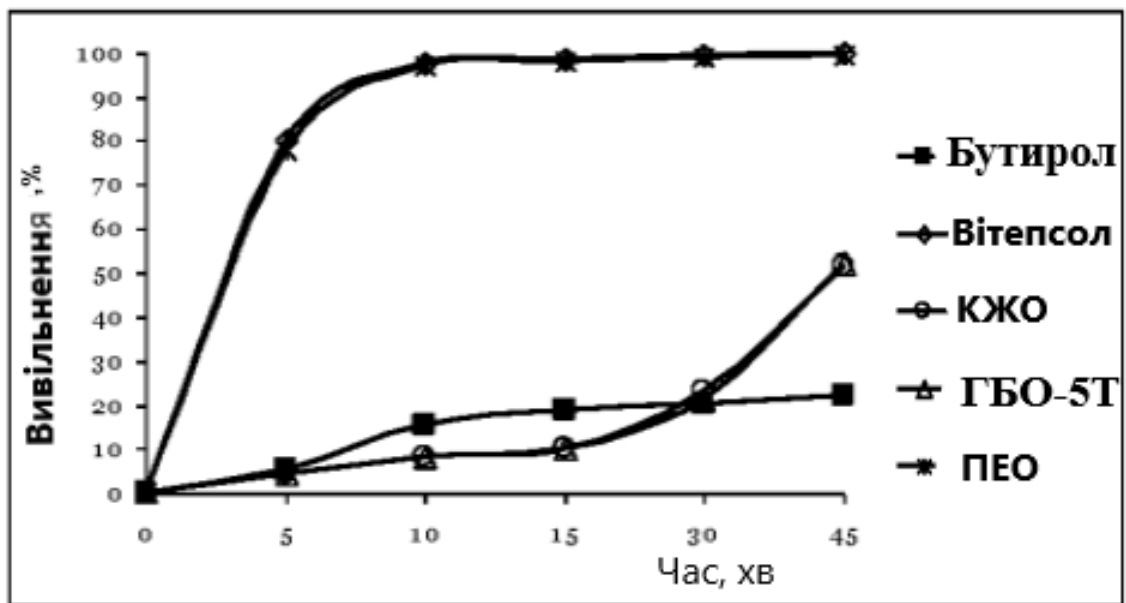


Рис. 3.4. Динаміка вивільнення флуконазолу із супозиторіїв, що містять ПАР

## ВАГІНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ ТА ПІДХОДИ ДО ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Волобуєва А.В

Керівник: Вишневська Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Протягом останніх десятиліть мікози, зокрема вагінальний кандидоз, стали поширеною клінічною хворобою в гінекології.

Мета дослідження. Метою даної роботи є аналіз вагінального кандидозу та підходів до його лікування.

Методи дослідження. У процесі роботи нами були використані метод синтезу, метод теоретичного та практичного аналізу.

Основні результати. Збудниками вагінального кандидозу (ВК) є дріжджеподібні гриби роду *Candida*, серед яких виділяється *Candida albicans* (викликає захворювання у 80-89% випадків) та інші види *Candida*, так звана група non-*albicans*: *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae* [1].

Проте за більш сучасними даними зростає значення штамів *Candida non-albicans* у етіологічній структурі ВК. Згідно з дослідженням А. Arastehfar et al., з 145 ізолятів дріжджів, виявлених у 107 пацієнтів, *Candida albicans* викликали кандидоз у 78,6% випадків, *C. glabrata* – у 11,7%, *C. krusei* – у 7,6%, *C. parapsilosis* – у 1,3% і *C. tropicalis* – у 0,7% [2].

Основним завданням у лікуванні ВК є пригнічення збудника інфекції. Сучасні лікарські рекомендації стверджують, що лікування ВК визначається етіологією, клінічною формою та характером захворювання. Навіть при збереженні провідної ролі *Candida albicans* у ВК (85-90% випадків), за останні 10 років виявлено майже вдвічі більше випадків кандидозу, зумовленого іншими видами *Candida spp.* Внаслідок цього сьогодні ВК, спричинений видами

*Candida*, відмінними від *C. albicans*, визначається як кандидозна інфекція, згадуючи про *C. non-albicans* [3].

Лікування ускладнень у випадках рецидивуючого ВК, оскільки деякі види грибів роду *Candida* є частиною нормальної мікрофлори і відомі своєю стійкістю до більшості протигрибкових препаратів. Таким чином, лікування рецидивів ВК вимагає максимально ефективних стратегій, які включають протигрибкові препарати з широким спектром дії, охоплюючи штами *C. albicans* та *C. non-albicans*.

Вивчення літератури та асортименту, представлених на фармацевтичному ринку лікарських форм, які використовуються зовні для лікування інтравагінальних інфекцій, не залишає сумнівів, що однією з перспективних є супозиторії. Вони зручні для застосування, безболісні, компактні, активна речовина в даній лікарській формі проявляє мінімум побічних ефектів, а при правильному виборі допоміжних речовин вони характеризуються високою біодоступністю. Усі ці якості пояснюють популярність цієї лікарської форми в гінекологічній практиці.

Висновки. Протягом останніх десятиліть вагінальний кандидоз став поширеною клінічною хворобою в гінекології. Збудниками є дріжджеподібні гриби роду *Candida*, зокрема *Candida albicans* та інші види, що становлять значний відсоток випадків захворювання. Аналіз фармацевтичного ринку підтверджує, що супозиторії є перспективною лікарською формою для лікування вагінальних інфекцій. Вони зручні у застосуванні та характеризуються низьким ризиком побічних ефектів та високою біодоступністю.

### Список використаних джерел

1. Бенюк В. О., Щерба О. А. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. Здоров'я жінки. 2017. № 8(124). С. 44–50.
2. Вдовиченко Ю. П., Гопчук О. М. Бактеріальний вагіноз – монотерапія комбінованими препаратами. Здоров'я жінки. 2016. № 1(107). С. 132–136.
3. Kroon S. J., Ravel J., Huston W. M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertility and Sterility. 2018. Vol. 110, no. 3.P. 327–336.

## ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ

### АНТИМІКОТИЧНОЇ ДІЇ

Волобуєва А.В

Керівник: Вишнеvsька Л.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Серед груп сучасних синтетичних антимікотичних засобів виділяються азоли, найбільш популярним представником яких є флуконазол.

**Мета дослідження.** Метою даної роботи є пошук активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для розроблення складу супозиторіїв антимікотичної дії.

**Методи дослідження.** У процесі роботи нами були використані, методи теоретичного та практичного аналізу.

**Основні результати.** Флуконазол є антифунгальним засобом, який належить до класу триазолів. Він використовується для лікування різних грибкових інфекцій, таких як кандидоз (включаючи вагінальний кандидоз), оральний тришинний лишай, криптококковий мембранний менингіт, гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз та інші. Флуконазол може бути використаний у різних лікарських формах терапії, включаючи таблетки, капсули, розчин для внутрішньовенного введення, а також у вагінальних супозиторіях.

Флуконазол виявляє активність проти широкого спектру грибів, включаючи: *Candida* spp. (наприклад, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* тощо), криптококки (наприклад, *Cryptococcus neoformans*), гістоплазми (наприклад, *Histoplasma capsulatum*), кокцидіоїди (наприклад, *Coccidioides immitis*), та інші.



Механізм дії полягає в тому, що флуконазол завдає шкоди грибковим клітинам, знижуючи синтез ергостеролу, необхідного для стабільності клітинної мембрани. Це призводить до руйнування клітинної мембрани та загибелі грибка.

Таким чином, флуконазол виявляє ефективність у лікуванні широкого спектру грибкових інфекцій, включаючи ті, які спричиняються *Candida albicans*, що робить його важливим препаратом у лікуванні грибкових захворювань.

Основними перевагами використання флуконазолу є: широкий спектр дії: флуконазол ефективний проти багатьох видів грибків, включаючи *Candida albicans*, який є одним з основних патогенів інтравагінальних інфекцій; висока біодоступність: флуконазол добре всмоктується при вагінальному введенні, що забезпечує максимальне використання активної речовини; мінімальні побічні ефекти: Flusconazole має низький ризик побічних реакцій, що робить його безпечним для використання в вагінальних супозиторіях; зручність в застосуванні: введення флуконазол у вигляді супозиторіїв є зручним і безболісним способом лікування; доведена ефективність: флуконазол є одним з найбільш досліджених та ефективних препаратів для лікування інтравагінальних грибкових інфекцій.

Висновки. Отже, за результатами проведеного аналізу, використання флуконазолу як активного фармацевтичного інгредієнта у супозиторіях для лікування вагінального кандидозу, є науково обґрунтованим.

