

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО
ЗБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ФМ20(4,6з)-дво-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Марія МОГИЛЕВИЧ

Керівник: професорка закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка

Наталя ПОЛОВКО

Рецензент: завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н.,
професор

Наталя Хохленкова

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена фармакотехнологічним дослідженням лікарського збору для лікування бактеріального вагінозу, обґрунтуванню нормованих показників якості збору, розробці технології. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальну частину, загальні висновки, перелік використаних джерел, додатки. Робота викладена на 41 сторінці, включає 7 таблиць 8 рисунків, 30 джерел літератури.

Ключові слова: збір, лікарська рослинна сировина, ромашка аптечна, береза бородавчата, чистотіл великий, вільха сіра та клейка, дуб звичайний, сосна звичайна, черемха звичайна

ANNOTATION

The qualification work is devoted to pharmacotechnological research of medicinal collection for the treatment of bacterial vaginosis, substantiation of normalized indicators of collection quality, development of technology. The work contains an introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used sources, appendices. The work is presented on 41 pages, includes 7 tables, 8 figures, 30 sources of literature.

Keywords: collection, medicinal plant raw materials, chamomile, warty birch, celandine, gray and sticky alder, common oak, common pine, common bird cherry

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Бактеріальний вагіноз (етіологія та патогенез).....	8
1.2 Фармакотерапія бактеріального вагінозу	13
1.3 Рослинні засоби народної та офіційної медицини, що використовуються в терапії гінекологічних захворювань.....	17
1.4 Лікарські форми на основі лікарської рослинної сировини	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	21
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	22
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	22
2.2 Методи дослідження.....	29
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	31
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЗБОРУ	32
3.1 Обґрунтування складу лікарського збору для лікування бактеріального вагінозу.....	32
3.2 Визначення числових показників збору	34
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ.....	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

БВ – бактеріальний вагіноз

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НД – нормативна документація

РЛЗ – рослинний лікарський засіб

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. В даний час вагінальні інфекції відносяться до розряду патологій, що зустрічається в клінічній медицині, і служать найчастішою причиною звернень до гінеколога.

За даними світової статистики серед вагінальних інфекцій значне місце належить бактеріальному вагінозу та кандидозу, при цьому в країнах Європи частіше зустрічається кандидоз, а в США переважає бактеріальний вагіноз. За минулі 5 років було проведено два всесвітні симпозиуми лише з проблеми «Бактеріальний вагіноз». На 3-х всесвітніх конгресах, які були присвячені питанням інфекцій в акушерстві та гінекології, дерматовенерології, урології та клінічній мікробіології, БВ було відведено ключове місце.

В Україні завдяки координації МОЗ України у грудні 1994 року було проведено першу, і поки що єдину, конференцію, присвячену цьому захворюванню. Незважаючи на наявність сучасних протимікробних препаратів, проблему ефективності лікування бактеріального вагінозу не можна вважати цілком вирішеною. Через місяць після лікування позитивні результати санації спостерігаються у 70-90% жінок, а протягом наступних шести місяців рецидиви бактеріального вагінозу виникають у 57%.

Практично всі фармацевтичні препарати, що використовуються при лікуванні, чинять протипоказання до застосування. У терапії гінекологічних захворювань, поряд з хіміотерапевтичними препаратами, можна використовувати і лікарські рослини. Крім того, використовуючи лікарські рослини, можна забезпечити необхідну тривалість лікування, оскільки, підібравши хворому кілька ефективних поєднань лікарських рослинних засобів, можна чергувати їх упродовж будь-якого необхідного періоду часу без побоювання виникнення звикання та побічної дії. Однак застосуванню лікарських рослин для лікування та профілактики гінекологічних захворювань не приділяється належної уваги з боку наукової, і народної медицини.

Таким чином, незважаючи на те, що сучасний арсенал фармпрепаратів досить великий, проблема пошуку нових високоефективних, нешкідливих, економічно доступних і зручних у застосуванні лікарських засобів залишається перспективною.

Мета кваліфікаційної роботи полягає у розробці збору для профілактики та лікування бактеріального вагінозу з офіцинальних лікарських рослин.

Для реалізації поставленої мети треба було вирішити такі завдання:

- провести аналіз даних літератури щодо етіології, патогенезу, класифікації та сучасних підходів до лікування захворювань бактеріального вагінозу;
- проаналізувати літературні дані щодо наявності антимікробної та протизапальної дії в ЛРС з метою обґрунтування пропису збору для комплексної терапії бактеріального вагінозу;
- запропонувати склад рослинного збору до лікування бактеріального вагінозу;
- провести технологічні дослідження лікарського збору.

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, дослідження ЛРС.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина та виготовлений на її основі збір.

Методи дослідження. Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні.

Апробація результатів дослідження та публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані у науковій збірці на науково-практичній конференції з міжнародною участю.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 3–х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел та додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 41 сторінці. Роботу

ілюстровано 7 таблицями, 8 рисунками. Список літератури містить 30 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Бактеріальний вагіноз (етіологія та патогенез)

Бактеріальний вагіноз (БВ) - це загальний інфекційний незапальний синдром, пов'язаний з дисбактеріозом піхви, що супроводжується надмірною концентрацією патогенних мікроорганізмів у піхві внаслідок облігатних і факультативно анаеробних умов і різкого зниження або нестачі молочнокислих бактерій.

У міжнародному класифікаторі хвороб БВ знаходиться у розділі «Вагініти». Це з тим, що як нозологічна форма БВ було виділено із групи про неспецифічних вагінітів й у історичному аспекті тісно із нею пов'язаний. Крім того, до цього часу етіологія та патогенетичні механізми розвитку БВ залишаються багато в чому неясними [10, 21].

Вагінальні інфекції можна віднести до розряду найбільш поширеної патології в клінічній медицині, вони є найчастішою причиною звернення до гінеколога. Патологічні вагінальні виділення є симптомом більше двох десятків захворювань, тому правильний початковий етіологічний діагноз багато в чому визначає успіх лікування та відсутність ускладнень [7, 9].

У ряді вітчизняних та зарубіжних робіт було показано, що частота виявлення БВ багато в чому залежить від контингенту жінок, що обстежуються. Вона становить 17 – 19 % у групах планування сім'ї, 24 – 37% серед осіб, які перебувають на лікуванні у клініках венеричних захворювань, 15 – 37 % – у вагітних жінок та у 61 – 87 % серед пацієнток із патологічними білками [16, 14, 19].

У жінок, які проживають на території з підвищеним радіаційним тлом, БВ зустрічається у 62% випадків [18]. За іншими джерелами частота БВ у невагітних жінок репродуктивного віку становить 40% - 60% [14], серед

вагітних групи високого ризику розвитку запальних ускладнень частота БВ становить 30 – 37% [3, 13].

Етіологія та патогенез бактеріального вагінозу

Механізми, що ведуть до зміни екосистеми піхви та розвитку БВ, в даний час недостатньо вивчені. Запропоновано кілька гіпотез. жінок репродуктивного віку. Однак, використання гормональних контрацептивів не впливає на частоту БВ, хоча теоретично оральні контрацептиви, як і стероїдна терапія, можуть проводити склад піхвової мікрофлори.

Інша гіпотеза надає початкове значення мікробному антагонізму, коли лактобактерії починають знижувати продукцію кислих метаболітів. бактерій – опортуністи, що не мають ферменту каталази. При БВ зникають продукуючі перекис водню лактобактерії (або їх кількість різко зменшується). Антагоністичні властивості представників нормальної мікрофлори по відношенню до патогенних і умовно-патогенних збудників є одним з факторів природної несприйнятливості до інфекційних захворювань.

Найчастіше відбувається зменшення кислотності піхвового вмісту, і внаслідок цього умовно-патогенні бактерії пригнічують протективну мікрофлору, що сприяє розвитку вагінозу. Порушення рівноваги в механізмі цієї системи призводить до загибелі лактобацил, зсуву рН у бік лужної реакції та зростання анаеробів. Зниження колонізаційної резистентності мікрофлори піхви створює умови для висхідного інфікування слизової оболонки матки та маткових труб та сприяє розвитку запальних захворювань органів малого тазу, які можуть стати причиною безпліддя.

Не можна не враховувати роль таких антимікробних факторів вагінального відокремлюваного, як глікопротеїни, лактоферин, іони важких металів (цинк, марганець, залізо), а також лізоцим, фібрoneктин, які відіграють помітну роль у персистенції таких умовно-патогенних мікроорганізмів, як ста [7].

Окремо необхідно виділити вплив на лікування антибактеріальними препаратами (антибіотиками, сульфаніламідними препаратами). Системне чи

місцеве застосування антибіотиків (особливо безконтрольне та тривале) часто передують розвитку БВ. На цей зв'язок звертали увагу багато дослідників [8].

До розвитку БВ можуть призвести раніше перенесені запальні захворювання, аборти, діагностичні вишкрібання. Фактором ризику є внутрішньоматкова спіраль, якщо її використовують понад 5 років.

Особливої уваги вимагає питання впливу статевих життів на розвиток БВ. У перших публікаціях Н. Gardner і С. Dikes повідомили про виділення *Haemophilus vaginalis* з уретри 90% чоловіків – статевих партнерів жінок бактеріальним вагінозом і вважали можливим статевий шлях передачі цього захворювання. Подальші дослідники не підтверджували цю думку. Мікроорганізми, що асоціювалися з БВ, дуже рідко виявлялися в уретрі чоловіків (до 5%). Дещо частіше, але завжди в невеликій кількості їх виявляли на шкірі головки статевого члена, що вказує швидше на пасивне перенесення цих мікроорганізмів та їх швидке відмирання.

До теперішнього часу накопичений ряд переконливих доказів відсутності статевих шляхів передачі БВ. Частота БВ не збільшується при збільшенні числа статевих партнерів; підлітків, які ведуть активне статеве життя, і у 12% дівчат, які взагалі не живуть статевим життям. Лікування статевих партнерів пацієнток із БВ не впливає на частоту рецидивів захворювання [7].

Роль порушення імунітету у розвитку БВ можна констатувати апріорі. Однак які саме ланки імунного захисту бувають порушені мало відомо. Є дані [7], що БВ супроводжується вираженими порушеннями в системі місцевого імунітету, які проявляються зменшенням концентрації JG A, JG G, s JG A та підвищенням концентрації JG M. Порушення в системі загального імунітету можна відзначити тільки у пацієнток, які страждають на БВ більше 5 років. Вони виражені в помірній напрузі гуморальних факторів (підвищення кількості JG A, JG M, трансферину та реакції гальмування міграції лейкоцитів) за відсутності реакції клітинних факторів.

Крім того, до факторів, що ведуть до розвитку БВ можна віднести перенесені раніше запальні захворювання уrogenітального тракту, вплив малих доз іонізуючого випромінювання, стресові впливи на організм [23].

Патогенез БВ досі залишається маловивченим.

Мікробіологія бактеріального вагінозу. Вивчення мікробіології піхви (піхвового біотопу), розпочате 100 років тому. Додерлейном, показано, що це дуже складна екосистема, багатокomпонентна, гормонально залежна і легко ранима [11, 13]. Стан динамічної рівноваги з імунною системою організму господаря визначається наступним:

- рівнем глікогену в клітинах епітелію піхви, який у свою чергу пов'язаний із функціональним станом яєчників;
- концентрацією лактофлори, рН вагінального вмісту, станом місцевого імунітету [9].

Піхвова мікрофлора суворо індивідуальна і може навіть у стані норми зазнавати змін у різні фази менструального циклу. Крім того, поняття норми може бути різним для різних вікових, етнічних груп та навіть географічних зон [9,13,15,19].

У здорових жінок репродуктивного віку естрогени індукують активну проліферацію вагінального епітелію та продукцію їм глікогену. Лактобактерії метаболізують глікоген до глюкози і, зрештою, до молочної кислоти. Таким чином, у вагінальному мікроценозі в нормі абсолютно домінує лактофлора і рН низьке значення (3,8 – 4,5). Висока концентрація молочної кислоти створює несприятливі умови життєдіяльності кислоточутливих бактерій, зокрема багатьох патогенних і умовно - патогенних мікроорганізмів. Загальна кількість бактерій мікроценозу піхви в нормі становить 10^5 – 10^6 КУО/мл відокремлюваного [15, 16]. На тлі всього видового різноманіття чільне місце у вагінальному мікроценозі займають мікроаерофільні лактобактерії, число яких може досягати 10^9 КУО/мл [15, 17].

Близько 3 – 5% мікроценозу піхви здорових жінок припадають на інші бактерії, яких можна налічувати 20 видів і більше. генітальні мікоплазми),

облігатні анаероби (бактероїди – превотели, фузобактерії, еубактерії, пептострептококи) [9,15,16].

При БВ склад вагінального мікроценозу різко змінюється. Загальна кількість бактерій збільшується на кілька порядків, при цьому різко знижується кількість лактофлори (менше 30% від загальної кількості) [15, 16]. Домінують умовно-патогенні мікроорганізми, насамперед облігатні анаероби [7].

Мікробіологія БВ до теперішнього часу значною мірою вивчена та визначає спектр так званих бактеріальних вагінозасоційованих мікроорганізмів. До них відносяться облігатні анаероби роду *Prevotella* (*Bacteroides*), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, а також мікроаерофіли *Gardnerella vaginalis* і *Mycoplasma hominis* [18,19].

При БВ відбувається колонізація піхви *G. vaginalis*, які виявляються більш ніж у 90% жінок у кількостях, що досягають 10⁷–10⁹ КУО/мл досліджуваного матеріалу. Концентрація *Bacteroides* spp. та інших суворих анаеробів підвищується у 1000 разів і більше [8]. Серед бактероїдів, які виявлені у 53 – 97% хворих на бактеріальний вагіноз, найчастіше виділяють види *B. bivis* або *B. disiens* та групу *B. melaninogenicus*. Інші види бактероїдів зустрічаються значно рідше. Серед грампозитивних анаеробних коків, які виявляються в 29 – 95% випадків БВ, найчастіше виділяють види *P. anaerobus*, *P. prevotii*, *P. tetradius* та *P. asacharolyticus* [11,16]. Рухливі вібріоноподібні бактерії роду *Mobiluncus*, які, як і гарднерелли, у свій час деякі автори вважали єдиним збудником бактеріальних вагінозів, виявляються у 8% – 85% хворих на БВ завжди в дуже високому титрі 10¹⁰ – 10¹¹ КУО/мл і більше [13]. Бактерії роду *Mobiluncus* майже зустрічаються у здорових жінок. Факультативно – анаеробні мікроорганізми (*E. coli*, *E. fecalis*, *S. epidermidis* та ін) виділяються у 23,4% випадків [7, 8].

1.2 Фармакотерапія бактеріального вагінозу

Лікування бактеріального вагінозу вимагає поінформованості про етіологію та патогенез цього захворювання акушерів-гінекологів та суворої індивідуалізації у виборі методів та засобів. Призначувана терапія є надзвичайно важливим та відповідальним моментом не тільки тому, що пацієнтки роками страждають на виділення, не знаходячи відповідної допомоги, а ще й з метою профілактики інфекційно-запальних захворювань, асоційованих з бактеріальним вагінозом.

При невчасному лікуванні БВ може призвести до ряду ускладнень. У ході спостереження за дітьми від матерів із цією патологією було відзначено високу частоту ознак затримки внутрішньоутробного розвитку, недоношеності, внутрішньоутробної інфекції, що проявляється вродженим ринітом, кон'юнктивітом, пневмонією. Закономірним результатом вагітності і натомість БВ є народження дітей із асфіксією [1]. Ця патологія значно збільшує ризик передчасного розриву плодового міхура, хоріоамніоніту, мимовільного викидня, целюліту кукси куполи піхви після гістеректомії та ін [7,16,15,17]. При БВ у 3 – 7 разів збільшується ризик розвитку післяпологового чи післяабортного ендометриту, а також запальних процесів придатків матки на тлі внутрішньоматкових контрацептивів [9]. Ризик розвитку інфекційного процесу у новонароджених знаходиться у прямій залежності від ступеня обсіменіння навколоплідних вод [16,17]. Вагінальна мікрофлора породіллі відіграє важливу роль у формуванні нормальної мікрофлори кишечника у новонароджених. БВ було виявлено у 59,9% жінок із загрозою переривання вагітності. Цей висновок не виключає у структурі невиношування вагітності значення БВ [2].

Підходи до лікування бактеріального вагінозу серед лікарів суттєво відрізняються, оскільки існують різні точки зору на його етіологію та патогенез, а чітких критеріїв одужання немає.

Було встановлено, що *G. vaginalis* стійка до тетрацикліну, чутлива до олеандоміцину, спектиноміцину, 2-гідроксиметину, цефрадину, амоксицикліну [7]. В даний час найкращий ефект у терапії БВ дають метронідазол та його аналоги, що застосовуються як перорально, так і інтравагінально [8, 10, 17]. Протягом багатьох років метронідазол застосовується при трихомонадній інфекції, лямбліозі та амебіазі. Цей препарат стали використовувати при анаеробних інфекціях після повідомлення одного з дантистів про те, що його пацієнт вилікувався від гінгівіту, одержуючи метронідазол щодо трихомонадної інфекції. Проникаючи внутрішньо мікробної клітини, метронідазол перетворюється на активну форму, зв'язується з ДНК і блокує синтез нуклеїнових кислот. Однак пероральне застосування препарату нерідко спричиняє побічні явища, такі як металевий смак у роті, диспептичні розлади, алергічні реакції. При тривалому його застосуванні може розвинутихся так званий нейропатичний синдром. Крім того метронідазол має слабкі канцерогенні властивості. Є повідомлення про можливу мутагенну дію метронідазолу, що має особливе значення при лікуванні БВ у вагітних.

Для лікування цього захворювання пропонують вагінальні свічки «Флагіл», що містять 500 мг метронідазолу (виробнича фірма – Rhone – Poulenc Rorer, Франція) [8], діарея), так і з боку ЦНС (головний біль, запаморочення) [32].

Donadio С. показав високу ефективність місцевого застосування по 5 г на день 2% тиоконазолу крему протягом 7 днів для лікування мікст-інфекцій піхви [156].

Серед перспективних лікарських препаратів для перорального лікування БВ можна назвати орнідазол (тиберал), курс терапії яким становить 5 днів по 500 мг двічі на добу [7].

Для лікування БВ у вагітних було запропоновано місцеве застосування препарату Далацин протягом 3 днів. Це препарат, діючою речовиною якого є кліндаміцин – антибіотик групи лінкозамінів. Побічним ускладненням

лікування стало розвиток кандидозного вульвовагініту у 4,7% хворих. Ефективність монотерапії бактеріального вагінозу Далацином становить 75%. Ефективність терапії Далацином з подальшим застосуванням еубіотика – ацилакта дорівнює 87%. Якщо до цієї комбінації додати ністатин, то ефективність збільшується до 95% [13]. Також можливе поєднання «Далацина» з «Діфлюканом» – протигрибковим препаратом фірми Pfizer (США) з подальшим застосуванням ацилакту [14].

Для швидкого відновлення нормальної мікрофлори піхви та створення тривалого імунітету R. Milanovic та співавтори успішно застосовували «Solco Trichovac» (Gynatren) – препарат фірми Solco (Швейцарія) – вакцину з інактивованих мінус – варіантів. Цей препарат практично немає побічних ефектів, проте протипоказаний при виражених порушеннях кровотворення, захворюваннях нирок, серцевої недостатності, вагітності [32]. Однією з вітчизняної вченої з колегами запропоновано терапію БВ у вагітних препаратом – «Мірамістином». Лікування проводиться за наступною схемою: зрошення піхви 0,01% розчином протягом 10 днів. Орджонікідзе Н.В. і співавтори проводили терапію цього захворювання препаратом фірми Angelini Francesco (Італія) – «Тантум Роза». Суть лікування полягає в тому, що використовується теплий розчин (вагінальний душ – одноразовий флакон-спринцівка зі 140 мл розчину – 140 мг активної речовини – бензидаміну) 2 рази на добу протягом 10 днів. При застосуванні можливі побічні ефекти, пов'язані із системною резорбцією препарату: сухість у роті, сонливість, алергічні реакції. З обережністю призначають препарат у періоди вагітності та лактації [32].

Є досвід застосування «Тержинана» у лікуванні бактеріального вагінозу. «Тержинан» (Laboratoires du Docteur E. Bouchara, Франція) комбінований препарат, що містить 200 мг тернідазолу, 100 мг неоміцину сульфату, 100000 ОД ністатину і 3 мг преднізолону [13]. Побічними ефектами цього препарату є алергічні реакції та індивідуальна непереносимість хворих [4].

У комплексному лікуванні хворих на бактеріальний вагіноз часто використовується препарат йоду «Бетадин», «Бетадин» («Egis», Угорщина) — антисептик широкого спектру дії, має бактерицидну, спороцидну та антивірусну дію. Біологічно активна речовина препарату — полівідон-йод, антимікробний ефект якого обумовлений окисним ушкодженням та блокуванням специфічних адгезинів мембрани клітини мікроорганізму. Однак, даний препарат також, як і вищеперелічені, може викликати алергічні реакції та індивідуальну непереносимість.

Разом про те, за всіх цих методах лікування, число рецидивів, що у різні терміни після лікування досить велике, і сягає, за даними різних авторів, 40 – 70 % [15,18]. Очевидно, це з тим, що антибіотикотерапія, ліквідуючи умовно-патогенні мікроорганізми, створює умов для досить швидкого відновлення нормальної мікрофлори піхви. Для її відновлення нині використовують біопрепарати, такі як ацилакт, біфікол, лактобактерін та інші. Крім того, існує комплексний метод лікування даної патології, який полягає в тому, що на першому етапі проводиться інсталяція у піхві 100 мл 2 – 3 % розчину молочної або борної кислоти з 10-хвилинною експозицією 1 раз на день. Потім вводять вагінальні супозиторії з метронідазолом або тинідазолом 0,5 г, синестролом 0,005 г або фолікуліном 10000 ОД, аскорбіновою кислотою 0,3 г і молочною кислотою 0,05 г. Свічки вводять по 2 рази на добу на 2–3 години протягом 7–10 днів. На другому етапі лікування відновлюють біоценоз піхви шляхом місцевого застосування біопрепаратів на тампонах (лактобактерин, ацилакт, біфідумбактерін, біфідин). Зазначений метод досить трудомісткий і потребує цілого арсеналу лікарських засобів.

Для відновлення нормальної мікрофлори піхви пропонується застосування нового мікробіотика із чистої культури ацидофільних бактерій «Максілін». Останніми роками у вітчизняній та зарубіжній літературі з'явилися дослідження щодо застосування для лікування БВ препарату «Поліжинакс», до складу якого входять два антибіотики — неоміцин та поліміксин В та протигрибковий препарат — ністатин. Багато дослідників

відзначають хорошу переносимість пацієнтками цього препарату при призначенні його інтравагінально [28]. Згідно з даними літератури, є результати про позитивні результати при застосуванні препарату «Поліжинакс» у 26 хворих на бактеріальний вагіноз. Позитивний ефект відмічено у 84,6% пацієнток.

Також пропонується використовувати в терапії БВ препарат «Гексикон», що випускається «Ніжфарм» [7]. «Гексикон» - антисептик широкого спектра дії, що містить 16 мг хлоргексидину біглюконату, але цей препарат викликає алергічні реакції.

Одним із методів лікування БВ є монотерапія озоном у вигляді проточних інсуфляцій озонокисневої суміші протягом 5 – 8 днів. Тривалість процедури становить 5–10 хвилин. Важливою перевагою озонотерапії є те, що даний метод не надає шкідливого впливу на сапрофіти, проте вимагає наявності спеціального обладнання [9].

1.3 Рослинні засоби народної та офіційної медицини, що використовуються в терапії гінекологічних захворювань

Сучасні методи лікування гінекологічних захворювань ґрунтуються, як було сказано вище, на використанні переважно медикаментозних засобів. Розширення лікарської терапії призвело до низки серйозних, іноді смертельно небезпечних ускладнень. Почастішали форми лікарської непереносимості та виникнення тяжкої алергії. Застосування у вагітних ряду лікарських препаратів зумовлює тератогенні ушкодження у плода. Крім того, орієнтація на органну патологію та спроби відновлення повноцінної функції окремого пошкодженого органу навряд чи можливі в цілісному організмі, існування якого забезпечується злагодженою роботою всіх функціональних систем завдяки вегетативному автоматичному регулюванню.

У терапії гінекологічних захворювань поряд з хіміотерапевтичними препаратами можна використовувати і лікарські рослини. В одному

фітопрепараті можуть бути реалізовані всі основні напрямки етіопатогенетичної терапії у поєднанні із симптоматичним впливом на функції внутрішніх органів. Легко досягнений у своїй принцип індивідуального підбору лікарських засобів. Піддаються більш надійному контролю питання фармацевтичної та фармакологічної сумісності компонентів на відміну синтетичних препаратів, результати комбінування яких які завжди можна передбачити. Крім того, фітотерапія може забезпечити необхідну тривалість лікування, оскільки підібравши хворому кілька ефективних поєднань лікарських рослинних засобів, можна чергувати їх протягом будь-якого необхідного періоду часу без побоювання виникнення звикання та побічної дії.

Однак застосування фітотерапевтичних засобів у лікуванні та профілактиці гінекологічних захворювань не приділяється належної уваги як з боку наукової медицини, так і в оглядах народної медицини.

Пропонуються для лікування, в основному, засоби для зовнішнього застосування: ванни, спринцювання з ромашки аптечної та зеленої, шавлії лікарської, календули лікарської, деревію звичайного, дуба черешчатого, горця зміїного, бадану товстолистого та мазеві тампони з олії шипів. Такими прийомами переважно лікують запальні захворювання статевих органів (вульвіти, кольпіти, цервіцити, ерозії шийки матки).

Перорально рослини для лікування захворювань жіночої статевої сфери застосовуються рідко і лише як кровоспинні. Найбільший кровоспинний ефект мають рослини, що містять дубильні речовини, вітамін К, а також вітаміни Р і С, що впливають на проникність капілярів (бадан товстолистий, кропива дводомна, деревій звичайний, горець пташиний, горець перцевий, горець почечуйний і ін.). Всі застосовувані лікарські рослини зазвичай використовуються у вигляді монофармацевтичних прописів, а комплексних рослинних препаратів для лікування гінекологічних захворювань не запропоновано, незважаючи на те, що їх використання може бути досить ефективним і спрямованим на різні ланки етіопатогенезу. Деякі

автори наводять прописи рослинних композицій, які рекомендують застосування різних гінекологічних захворювань, але це лише огляди народної медицини [5].

Групою вітчизняних учених Єршової Н.М. та співавторами для лікування, зокрема, БВ були розроблені м'які желатинові капсули та супозиторії з масляним екстрактом м'якоті томатів, що володіють антибактеріальними та репаративними властивостями. Бактерицидна дія масляного екстракту та розроблених препаратів вивчалася на тест - культурах мікроорганізмів, що найчастіше зустрічаються при БВ: золотистому стафілококу, кишковій паличці, кандиді [6].

Підсумовуючи, можна сказати, що вміст цілого ряду біологічно активних речовин у складових компонентах лікарських рослинних засобів, безсумнівно, здатне обумовити протизапальний вплив на патологічні процеси у пошкоджених органах та тканинах. З різних груп БАВ значний інтерес становлять сполуки фенольної природи, т.к. вони здатні інгібувати СРО ліпідів, надавати мембраностабілізуючу дію. Крім поліфенолів вносять інші природні сполуки, такі як органічні кислоти, вітаміни, ефірні олії, алкалоїди і т.д. Багатогранність дії лікарських рослинних засобів перетворює фітотерапію на незамінний компонент комплексного лікування захворювань жіночої статеві сфери, які протікають з порушеннями в ендокринній, нервовій, судинній та інших системах та потребують тривалого лікування.

Таким чином незважаючи на те, що сучасний арсенал застосовуваних хіміотерапевтичних і біопрепаратів досить великий, проблема пошуку нових високоефективних, нешкідливих, дешевих і зручних у застосуванні лікарських засобів, які впливатимуть як на етіологічний фактор, так і на ланки патологічного процесу, сприятиме репарації тканин залишається актуальною.

1.4 Лікарські форми на основі лікарської рослинної сировини

Використання рослинних зборів обмежується недосконалістю цієї лікарської форми: при приготуванні настоїв і відварів, навіть у аптечних умовах, витягуються лише 30 – 40 % діючих речовин, які у вихідній сировині; при зберіганні та транспортуванні зборів можлива втрата біологічно активних сполук.

Необхідно доведення зборів хворими до стану, придатного для вживання (настій, відвар), при цьому відсутня можливість стандартизації та контролю якості цих препаратів, порушується їхнє дозування. Крім того, оскільки у складі збору присутні компоненти різної щільності, то неминуче розшарування суміші, і, отже, знижується повнота вилучення діючих речовин. Перспективним підходом до розв'язання задач удосконалення цієї лікарської форми є переведення рослинних зборів у різні сумарні препарати, що містять максимум біологічно активних речовин [30].

У сучасній фармації запропонована раціональна лікарська форма – сухий екстракт, що є легкорозчинним у воді або у водно-спиртових сумішах комплекс біологічно активних речовин.

Показники її якості є стабільними. Крім того, використання фітопрепаратів у такій лікарській формі зручне для застосування хворими. Дослідження технологічних схем одержання сухих екстрактів науково обґрунтовано, т.к. вони зберігають весь комплекс БАВ і за складом близькі до традиційних та офіційальних лікарських форм таких як настої та відвари. В даний час в Україні та за кордоном ведуться дослідження з розробки водорозчинних сухих екстрактів, гранульованих чаїв та поліекстрактів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Узагальнення та аналіз даних літератури показує, що при лікуванні гінекологічних захворювань важливим є комплексний вплив на організм з урахуванням складного патогенезу цих захворювань, який може бути забезпечений лікарськими засобами.

2. Застосування рослинних композицій виявилось дуже ефективним у лікуванні низки захворювань та має значні перспективи. Однак при аналізі даних літератури привертає увагу факт відсутності таких лікарських засобів, які здатні дати повну інформацію з терапії та профілактики БВ.

3. Ефективність, різнобічність дії та не токсичність рослинних засобів дозволяють розробити лікарський збір для використання в терапії та профілактиці БВ – як захворювання жіночої статеві сфери та розраховувати на подальше розширення сфери застосування цього комплексу фітопрепаратів для розробки інших ЛЗ.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження служили такі види сировини:

- Чистотілу трава *CHELIDONII HERBA* Бородавник, чистець.



Рисунок 2.1 Чистотілу трава

- Ромашка (Ромашки квітки) CHAMOMILLAE FLORES

Маткова трава



Рисунок 2.2 Ромашка лікарська

- **Береза повисла, бородавчаста (*Betula pendula* Roth)**



Рисунок 2.3 Береза бородавчаста

- Дуб звичайний, або черешчатий (*Quercus robur* L., синонім *Quercus pedunculata*)



Рисунок 2.4 Дуб звичайний

- Вільха клейка, чорна *Alnus glutinosa* (L.) P. Gaertn

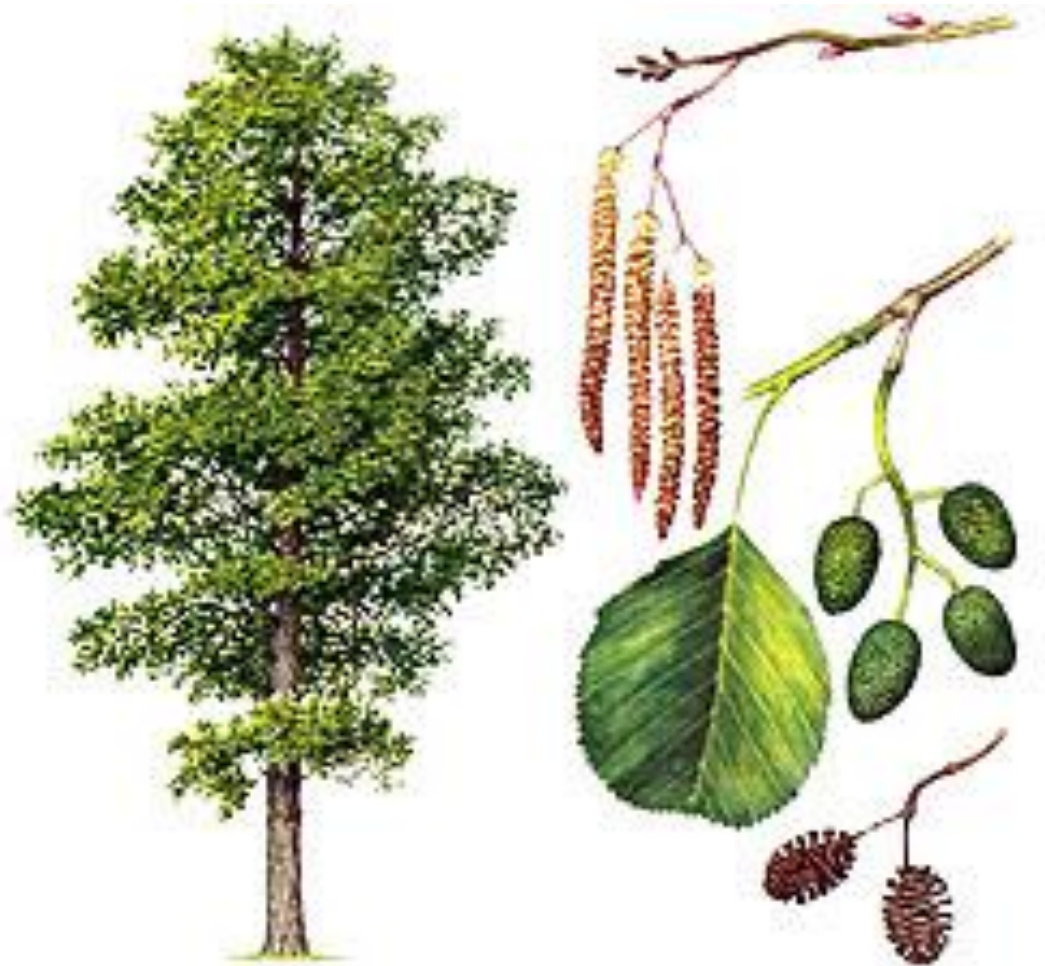


Рисунок 2.5 Вільха клейка

- **Сосна звичайна (лат. *Pinus sylvestris*)**



Рисунок 2.6 Сосна звичайна

- Черémха звичáйна (*Prunus padus*)



Рисунок 2.7 Черémха звичáйна

Більша частина лікарської рослинної сировини була зібрана на території України (2023 — 2024 рр.) — решта ЛРС — закуплена в ПрАТ «Ліктрави»

Сировина упаковувалася і зберігалася відповідно до вимог нормативної документації на неї (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 та ДФУ) при кімнатній температурі в сухому, добре вентильованому приміщенні, не зараженому шкідниками комор, без прямого потрапляння сонячних променів.

2.2 Методи дослідження

Багатокомпонентний збір для лікування та профілактики БВ, що розробляється, входить 7 видів лікарської сировини: квітки ромашки, плоди черемхи, бруньки березові, бруньки сосни, трава чистотілу, кора дуба, супліддя вільхи отримували за методикою статті «Лікарські рослинні збори» ДФУ.

Ступінь подрібнення сировини має відповідати всім необхідним вимогам НД на конкретний лікарський засіб відповідно до ДФУ 2.0. [14-15]. Дослідження зовнішніх ознак збору, що розробляється, проводили при огляді складових компонентів збору візуально і за допомогою лупи (x10). При цьому виявили рослинні елементи з ознаками, які описані в статтях ДФУ для окремих компонентів збору.

У роботі використовувалися фізико-хімічні та біологічні методи дослідження.

Визначення справжності сировини

Справжність збору встановлювали за наявністю діагностичних ознак всіх компонентів запропонованого пропису, які визначали прийомами макро- та мікроскопічного методів аналізу, описаними у статті ДФУ видання «Техніка мікроскопічного та мікрохімічного дослідження лікарської рослинної сировини», а також у статтях «Species», «Herbae», «Fractus», «Flores», «Corte», «Gemmae» та приватних статтях на сировину.

Відповідно до вимог до якості лікарської рослинної сировини визначалися числові показники зборів з використанням методик ДФУ [48]:

- *вологість (втрата в масі при висушуванні);*
- *загальна зола;*
- *зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті;*
- *подрібненість;*
- *вміст домішок;*
- *вміст екстрактивних речовин.*

Статистичну обробку експериментальних даних (P=95 %) технологічних досліджень проводили, використовуючи критерії Стюдента та Фішера з обчисленням граничних значень довірчого інтервалу середнього результату та визначенням помилки одиничного визначення при різних значеннях «n» за відомими методиками [8].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Вибрано об'єкти досліджень – лікарська рослинна речовина.
2. Обрано методи експериментальних досліджень, які дозволяють отримати повні та достовірні результати розробки лікарського засобу на основі ЛРС.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ

БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЗБОРУ

3.1 Обґрунтування складу лікарського збору для лікування бактеріального вагінозу

До складу розробленого збору входить 7 видів лікарської рослинної сировини, дозволеної для застосування у медичній практиці. Одним із найважливіших факторів впровадження в практику нових лікарських засобів є сировинне забезпечення їхнього екстемпорального виробництва, а саме – достатній обсяг ресурсів лікарської рослинної сировини.

При підборі компонентів збору ми ставили перед собою завдання можливого їхнього промислового та аптечного виробництва на території України. Тож до складу досліджуваного збору увійшли всі види, які у країні.

Для виявлення ресурсних можливостей України було проведено літературний аналіз ресурсів рослинних об'єктів, що входять до складу пропонованого збору. У країні виростають у дикому вигляді такі види лікарських рослин, сировина від яких входить до складу збору при бактеріальному вагінозі: чистотіл великий, береза бородавчаста, кора дубу, вільха клейка, сосна звичайна, черемха звичайна.

Залежно від обсягу заготовок та ресурсної забезпеченості їх можна розділити на кілька груп:

I група – із досить забезпеченою сировинною базою, експлуатаційний запас яких дозволяє проводити заготівлю в промислових масштабах (експлуатаційний запас (ЕЗ) > 10 т): дуб звичайний.

II група – з досить забезпеченою сировинною базою, але запаси яких не визначалися, лише відзначалися місця їх проростання; запаси перевищують потреби, можлива промислова заготівля: береза бородавчаста, черемха звичайна.

III група – з недостатньою сировинною базою, не утворюють значних та щільних чагарників, можлива заготівля для місцевих потреб (ЕЗ від 1 до 10 т): чистотіл великий, сосна звичайна, вільха сіра та клейка.

Таким чином, з наведених даних випливає, що всі види лікарської рослинної сировини, що використовуються для виготовлення збору, дикорослі і культивуються, мають достатню сировинну базу.

Також обрано співвідношення компонентів збору в рівній кількості та сформовано його склад (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Склад збору

№ з\п	Компонент	Використовувана сировина
1.	Ромашка аптечна	квітки ромашки
2.	Береза бородавчаста	березові бруньки
3.	Чистотіл великий	трава чистотілу
4.	Вільха сіра та клейка	супліддя вільхи
5.	Дуб звичайний	кора дуба
6.	Сосна звичайна	бруньки сосни
7.	Черемха звичайна	плоди черемхи

Важливою умовою досягнення стабільності лікувального ефекту при застосуванні лікарських рослинних засобів, у тому числі зборів, є їхня відповідність усім вимогам нормативної документації. Сировина, що входить до складу зборів, також має відповідати вимогам нормативної документації. На лікарську рослинну сировину, що входить до складу збору для профілактики та лікування бактеріального вагінозу, є відповідна нормативна документація, подана у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Нормативна документація на компоненти збору

№ з/п	Назва сировини	Виробнича рослина, сімейство	Нормативний документ
1	Cortex Quercus	Quercus robur, Fagaceae	ДФУ 2 вид
2	Fructus Alni	Alnus glutinosa, Betulaceae	ДФУ 2 вид
3	Gemmae Betulae	Betula pendula, Betulaceae	ДФУ 2 вид
4	Gemmae Pini	Pinus sylvestris, Pinaceae	ДФУ 2 вид
5	Fructuss Padi	Padus racemosa, Rosaceae	ДФУ 2 вид
6	Flores Chamomillae	Chamomilla recutita, Asteraceae	ДФУ 2 вид
7	Herba Chelidonii	Chelidonium majus, Papaveraceae	ДФУ 2 вид

Для всіх семи видів лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору, запропонованого для профілактики та лікування бактеріального вагінозу, як нормативна документація служать відповідні статті ДФУ 2 видання.

3.2 Визначення числових показників збору

Числові показники якості збору для профілактики та лікування БВ визначали в аналітичних пробах зразків, взятих від п'яти партій, виготовлених у лабораторних умовах – у трьох повторностях за методиками, наведеними у ДФУ.

Процес отримання рослинного збору містить декілька технологічних стадій:

1. Санітарна підготовка (вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали)
2. Підготовка (подрібнення, просіювання) ЛРС та проведення її вхідного контролю.
3. Виготовлення збору (змішування усіх видів ЛРС).
4. Фасування, пакування та маркування лікарського засобу.

5. Контроль якості збору (готової продукції).

Технологічну схему виготовлення збору наведено на рис.3.1.

Зразки зберігали в пакетах з поліетиленової плівки в сухому, чистому, добре провітрюваному приміщенні без прямого потрапляння сонячних променів.

Визначення вологості збору проводили відповідно до вимог статті ДФУ, результати наведені у табл. 3.3.

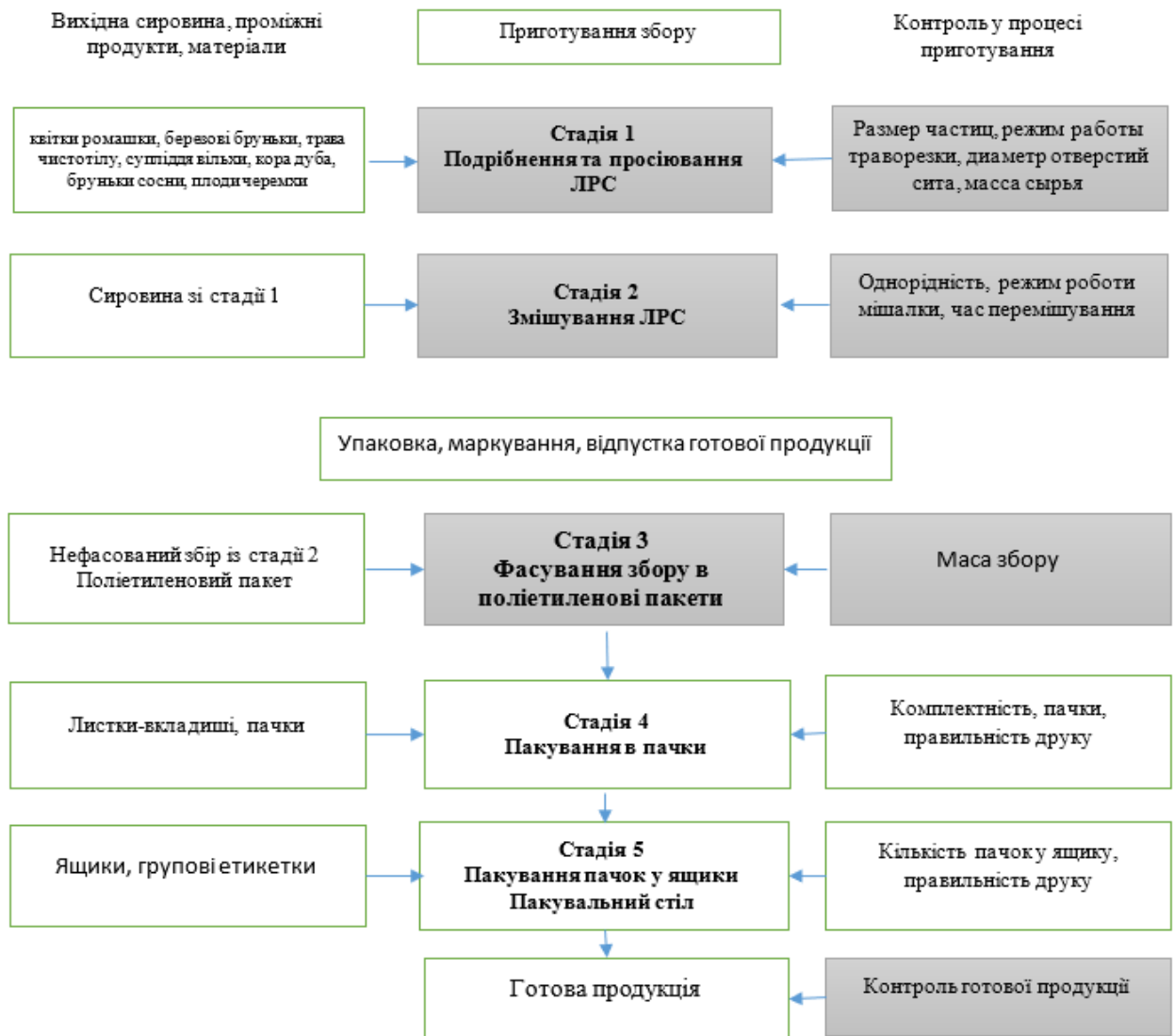


Рисунок 3.1 Технологічна схема виготовлення збору

Таблиця 3.3

Вологість збору

Номер серії	Вологість, %
01	$7,41 \pm 0,45$
02	$7,77 \pm 0,35$
03	$7,92 \pm 0,40$
04	$8,03 \pm 0,53$
05	$7,12 \pm 0,24$

Отримані результати вказують, що вологість різних серій збору в середньому склала $7,65 \pm 0,21$ %. Для компонентів збору відповідно до вимог

нормативної документації допускається вологість у межах 10 – 14 %. Таким чином, отримані результати відповідають чиним нормам ДФУ.

Показники зольності загальної та нерозчинної в хлористоводневій кислоті визначали за методикою ДФУ (ДФУ 1.0 2.4.16), (ДФУ 1.2 2.8.1). Результати визначення представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Вміст золи в зборі

Номер серії	Зола загальна, %	Зола, нерозчинна в НСІ, %
01	4,61±0,21	1,12±0,18
02	5,12±0,41	1,35±0,12
03	4,91±0,19	1,56±0,17
04	5,17±0,28	1,91±0,11
05	5,88±0,64	2,02±0,28

Отримані результати показують, що значення загальної золи становить у середньому $5,14 \pm 0,17\%$; золи, нерозчинної НСІ – $1,59 \pm 0,04 \%$. Норма показника «загальна зола» для зборів становить не більше 6 %; «зола, нерозчинна в НСІ» не більше 3 %, що відповідає вимогам ДФУ.

Визначення ступеня подрібнення збору проводилося відповідно до вимог ДФУ. Результати визначення відображені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати визначення здрібненості збору

Номер серії	Кількість частинок, %	
	не проходять крізь сито з d=7 мм	проходять крізь сито з d=0,2 мм
01	9,81±0,31	3,52±0,09
02	9,65±0,27	3,15±0,11
03	9,73±0,37	3,07±0,12
04	9,86±0,22	3,66±0,14
05	9,59±0,29	3,37±0,10

З отриманих результатів отримали такі значення показників подрібнення збору: вміст часток, які проходять крізь сито з діаметром отворів 7 мм — трохи більше 10%; частинок, що проходять крізь сито з діаметром отворів 0,2 мм – не більше 4%, що відповідає вимогам ДФУ.

Після визначення подрібнення, сировину з верхнього та нижнього сит піддавали аналізу на присутність домішок відповідно до статті «Визначення домішок» ДФУ. Проведено визначення органічної та мінеральної домішок. Результати визначення представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати визначення домішок у зборі

Номер серії	Домішки, %	
	органічні	мінеральні
01	0,92±0,06	-
02	0,84±0,04	0,44±0,02
03	0,94±0,05	0,35±0,01
04	0,79±0,03	0,29±0,01
05	0,81±0,04	-

З отриманих даних, поданих у таблиці 3.6 «органічні домішки» становить - більше 1% , «мінеральні домішки» - більше 0,5%. Отримані результати відповідають нормативним документам.

Вміст екстрактивних речовин у зборі визначали відповідно до вимог статті «Визначення вмісту екстрактивних речовин у лікарській рослинній сировині» за ДФУ.

Екстрактивні речовини вилучали різними екстрагентами: очищеною водою і спиртом етиловим в концентраціях від 30% до 96%. Результати визначення наведено у таблиці 3.7

Таблиця 3.7

Вихід екстрактивних речовин залежно від екстрагента

№	Екстрагент	Вміст екстрактивних речовин, %
1	Вода очищена	20,03±0,92
2	30% спирт етиловий	18,68±0,88
3	40% спирт етиловий	18,34±0,87
4	50% спирт етиловий	16,68±0,84
5	60% спирт етиловий	14,98±0,77
6	70% спирт етиловий	14,39±0,66
7	80% спирт етиловий	10,53±0,33
8	90% спирт етиловий	9,21±0,11
9	96% спирт етиловий	9,18±0,21

На підставі проведених досліджень встановили, що максимальне вилучення екстрактивних речовин із збору спостерігається при використанні як екстрагент води очищеної і становить $20,03\% \pm 0,92\%$.

Результати дослідження продемонстрували, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук, які, згідно літературних джерел проявляють антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, репаративну та антиоксидантну дію. Завдяки вище переліченим ефектам настій зі збору може ефективно використовуватися в терапії бактеріального вагінозу.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На основі аналізу літературних даних запропоновано оптимальний склад збору для лікування бактеріального вагінозу. Як складові обрано ЛРС: квітки ромашки, бруньки берези, траву чистотілу, супліддя вільхи, кора дуба дуба, бруньки сосни, плоди черемхи.

2. Обрано співвідношення компонентів збору та сформовано його склад.

3. Запропоновано технологію багатокомпонентного збору для лікування бактеріального вагінозу.

4. Встановлено, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук.

5. Показано, що ЛРС, яка входить до складу збору проявляє антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, репаративну та антиоксидантну дію, і відповідно, настій зі збору може ефективно використовуватися в терапії бактеріального вагінозу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В результаті написання кваліфікаційної роботи провели аналіз даних літератури щодо етіології, патогенезу, класифікації та сучасних підходів до лікування захворювань бактеріального вагінозу;
2. Проаналізували літературні дані щодо наявності антимікробної та протизапальної дії в ЛРС з метою обґрунтування пропису збору для комплексної терапії бактеріального вагінозу;
3. Запропонували оптимальний склад рослинного збору для лікування бактеріального вагінозу. Як складові обрано ЛРС квітки ромашки, бруньки берези, трава чистотілу, супліддя вільхи, кора дуба, бруньки сосни, плоди черемхи.
4. Провели технологічні дослідження лікарського збору за результатами яких, встановили, що отриманий збір за показниками якості відповідає вимогам чинної НД, а екстрагування водою очищеною забезпечує максимальне вилучення комплексу біологічно активних сполук.
5. Показано, що ЛРС, яка входить до складу збору проявляє антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, репаративну та антиоксидантну дію, і відповідно, настій зі збору може ефективно використовуватися в терапії бактеріального вагінозу.
6. Фрагменти роботи апробовано на науковій конференції. За результатами кваліфікаційної роботи опубліковано 1 тези.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойко М. М., Зайцев О. І. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстракції рослинної сировини. *Вісник фармації*. 2008. № 2 (54). С. 17-20.
2. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.
3. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів. *Вісник фармації*. 2008. № 4. С. 33-38.
4. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2 (58). С. 16–21.
5. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів/ О. М. Гриценко // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines/ (дата звернення: 20.03.2024).
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
9. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. ... канд.фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. Львів, 2014. 23 с.

10. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту : автореф. дис.... канд. фармацевт. наук : спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи. Харків, 2009. 23 с.
11. Ковальов В. М., Павлів О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підруч. для студентів. вищ. фармацевт. установ освіти та фармацевт. ф-тів вищ. мед. установ освіти 3-4 рівнів акредитації. Харків : Вид-во НФАУ, 2000. 703 с.
12. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 02.10.2023).
13. Мудрак І. Г. Методика забезпечення інформацією про рос-линні лікарські засоби за даними доказової медицини : інформ. лист. / Укрмедпатентінформ. Київ, 2008. 3 с.
14. Про порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua>. (дата звернення: 20.11.2024).
15. Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua>. (дата звернення: 20.11.2024).
16. Гудзь Н. І., Калинюк Т. Г., Білоус С. Б., Сметаніна К. І. Належні практики у фармації : практикум для студентів вищих мед. і фармацевт. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація». Вінниця : НоваКнига, 2013. 367 с.
17. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. Львів, 2013. 20 с.

18. Опрацювання складу і технології рідких екстрактів бруньок талистя берези бородавчастої / О. В. Рехлецька та ін. *Вісник фармації*. 2007. Т. 1, № 49. С. 37-39.
19. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 63-65.
20. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю : автореф. дис ... канд. фармацевт. наук : спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної. Львів, 2009. 22 с.
21. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків. Вінниця : РВП «Оригінал», 1995. 583 с.
22. Ткачук О. Ю., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М., Бисага Е. І. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (4). С. 311–315.
23. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для студентів, магістрів, аспірантів, викладачів, наук. співроб. та спец. фармацевт. / І. М. Перцев та ін. / за ред. І. М. Перцева. Вінниця : Нова Кн., 2007. 725 с.
24. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул «Уролесан» : автореф. дис.... канд. фармацевт. наук : спец. 15:00:03. – Стандартизація і організація виробництва лікарських засобів. Харків, 2012. 21 с.
25. Beketova G., Savichuk N. Human virome and its role in the formation of diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy. *Педіатрія*. 2016. № 4(1). С. 47–62.
26. Civile G. V., Carr B. T. Sensory Evaluation Techniques. 5th ed. New York : CRC Press, 2015. P. 464. DOI: 10.1201/b19493. (Date of access: 02.10.2023).

27. Cohen J. I. Human Herpesvirus Types 6 and 7 (Exanthem Subitum). *Pract. Infect Dis. January*. 2015. P. 1772-1776. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00142-9.
28. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk et al. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol. 3. P. 187–196.
29. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. 3–rd ed.. N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc. 2007. 4372 p.
30. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 9th edition. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 23.03.2024).

ДОДАТКИ