

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

**Фармацевтичний факультет
Кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ
ЯКОСТІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО
ВИГОТОВЛЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНІТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(4.63)-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анна СЕРБІНОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор
Людмила СИДОРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, к.фарм.н., доцент
Олена НОВОСЕЛ

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі досліджено особливості вагінітів та підходи до їх лікування. Проаналізовано фармакокінетику та фармакодинаміку компонентів екстемпоральних супозиторіїв – фуразолідону, сульфаніламід, хлорамфеніколу та борної кислоти, а також розглянуто методи контролю їх якості, включаючи ідентифікацію та кількісне визначення. Отримані результати можуть сприяти підвищенню ефективності та безпеки застосування екстемпоральних лікарських засобів для лікування вагінітів.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який включає 50 джерел. Основний зміст роботи викладений на 43 сторінках, що містить 2 таблиці і 12 схем.

Ключові слова: супозиторії, фуразолідон, сульфаніламід, хлорамфенікол, кислота борна, вагініти, методи контролю якості, ідентифікація, кількісне визначення.

ANNOTATION

The work examines the peculiarities of vaginitis and approaches to their treatment. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the components of extemporaneous suppositories – furazolidone, sulfonamide, chloramphenicol and, boric acid – are analyzed, and methods of their quality control, including identification and quantification, are also considered. The results obtained may contribute to increasing the effectiveness and safety of the use of extemporaneous drugs for the treatment of vaginitis.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, and a list of references, which includes 50 sources. The main content is presented on 43 pages, it includes 2 tables and 12 schemes.

Keywords: suppositories, furazolidone, sulfanilamide, chloramphenicol, boric acid, vaginitis, quality control methods, identification, quantification.

ЗМІСТ	Стор.
Вступ	4
Розділ I. Характеристика вагінітів та лікарські засоби, які застосовують для фармакологічної корекції (Огляд літератури)	6
1.1. Загальна характеристика вагінітів	6
1.1.1. Визначення та класифікація вагінітів	6
1.1.2. Етіологія та патогенез вагінітів	8
1.1.3. Клінічні прояви вагінітів	10
1.1.4. Діагностика вагінітів	12
1.2. Фармакологічна корекція вагінітів	14
1.3. Лікарські засоби промислового виробництва для лікування вагінітів	16
1.4. Використання екстемпоральних лікарських засобів у терапії вагінітів	17
Висновки до розділу I	18
Розділ II. Фармакологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів вагінальних супозиторіїв	19
2.1. Фармакологічні властивості фуразолідону	19
2.2. Фармакологічні властивості сульфаніламідру	21
2.3. Фармакологічні властивості хлорамфеніколу	3
2.4. Фармакологічні властивості кислоти борної	26
Висновки до розділу II	27
Розділ III. Теоретичне обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вагінальних супозиторіїв	28
3.1. Властивості активних фармацевтичних інгредієнтів	28
3.2. Методи аналізу фуразолідону	29
3.3. Методи аналізу сульфаніламідру	33
3.4. Методи аналізу хлорамфеніколу	36
3.5. Методи аналізу кислоти борної	39
Висновки до розділу III	41
Висновки	43
Список використаних джерел	44

ВСТУП

Актуальність теми дослідження зумовлюється поширеністю вагінітів, які є одними з найчастіших захворювань жіночої репродуктивної системи. Ці захворювання значно впливають на якість життя пацієнток, викликаючи дискомфорт і серйозні ускладнення. Сучасна медицина дедалі більше зосереджується на персоналізованому підході до лікування, коли кожен пацієнт отримує терапію, що найбільше відповідає його індивідуальним потребам. У цьому контексті супозиторії екстемпорального виготовлення відіграють особливу роль, оскільки дозволяють адаптувати дозування активних речовин, обирати оптимальний склад та уникати додаткових компонентів, які можуть спричиняти алергічні реакції.

Контроль якості екстемпоральних супозиторіїв є важливою складовою забезпечення ефективності лікування та безпеки для пацієнтів. Стандарти і вимоги щодо контролю якості таких препаратів часто залишаються недостатньо регламентованими або чітко прописаними, що підкреслює необхідність проведення досліджень у цьому напрямку. Забезпечення якості лікарських засобів екстемпорального виготовлення підвищує роль аптеки як суб'єкта фармацевтичної допомоги та гарантує високий рівень безпеки та ефективності фармакотерапії.

Метою роботи є теоретичне обґрунтування і розробка методик контролю якості супозиторіїв екстемпорального виготовлення.

Завдання дослідження. Для досягнення визначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Вивчити особливості вагінітів, їх етіологію та патогенез, а також методи лікування.
2. Узагальнити дані наукової літератури щодо фармакодинаміки, фармакокінетики, шляхів біотрансформації, фізико-хімічних властивостей фуразолідону, сульфаніламідів, хлорамфеніколу та борної кислоти.

3. Запропонувати методики ідентифікації та кількісного визначення компонентів екстемпоральних супозиторіїв – фуразолідону, сульфаніламід, хлорамфеніколу та борної кислоти.

Об'єктом дослідження є супозиторії екстемпорального виготовлення, що містять фуразолідон, сульфаніламід, хлорамфенікол і кислоту борну.

Предмет дослідження. Теоретичне обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів супозиторіїв екстемпорального виготовлення – фуразолідону, сульфаніламід, хлорамфеніколу та борної кислоти при сумісній присутності.

Методи досліджень включають аналіз і синтез наукової літератури, систематизацію й узагальнення даних, хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи кількісного аналізу, спектрофотометрію, фотоколориметрію.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені методики можуть бути застосовані як стандарти контролю якості у фармацевтичній практиці та стануть основою для подальших досліджень, а також сприятимуть забезпеченню якості та ефективності супозиторіїв, що підвищить безпеку й результативність лікування вагінітів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені на секційному засіданні СНТ кафедри фармацевтичної хімії та у вигляді тез на V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10-11 грудня 2024 року, м. Харків).

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури, який включає 50 джерел, з них 19 кирилицею і 31 латиницею. Основний зміст роботи викладений на 43 сторінках, що містить 12 схем і 2 таблиці.

РОЗДІЛ I

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІНІТІВ ТА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ (Огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика вагінітів

1.1.1. Визначення та класифікація вагінітів

Вагініт – це запальний процес слизової оболонки піхви, що супроводжується такими симптомами, як свербіж, печіння, виділення та біль. Вагініти можуть бути викликані різними факторами: інфекційними або неінфекційними. Залежно від причин виникнення, патогенетичних механізмів та характеру перебігу захворювання, вагініти класифікуються на декілька видів (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація вагінітів [1, 2]

<i>Класифікація</i>	<i>Вид вагініту</i>
За походженням	<i>Неінфекційний вагініт</i> (непов'язаний з мікробним компонентом): хімічний, алергічний, фізичний, термічний, атрофічний вагініт.
	<i>Інфекційний вагініт</i> (бактеріального походження): бактеріальний вагіноз, кандидозний, трихомонадний, гонорейний, неспецифічний.
За характером перебігу	<i>гострий вагініт</i>
	<i>підгострий вагініт</i>
	<i>хронічний вагініт</i>
В залежності від патогенетичних механізмів запалення	<i>бактеріальний</i>
	<i>алергічний змішаного генезу</i>
	<i>алергічний атопічного генезу</i>

За походженням вагініти поділяються на неінфекційні та інфекційні. Неінфекційні вагініти не пов'язані з наявністю мікробного компонента і виникають через вплив хімічних, фізичних, термічних або алергічних факторів. Також неінфекційний вагініт може мати атрофічний характер, що спостерігається, зокрема, у жінок після менопаузи через зниження рівня естрогенів, що призводить до атрофії вагінальної слизової оболонки [1].

Інфекційні вагініти, у свою чергу, спричинені бактеріями, грибами або паразитами. Найбільш поширеним серед них є бактеріальний вагіноз (БВ), що характеризується зниженням кількості лактобацил і зростанням анаеробної мікрофлори. Кандидозний вагініт, викликаний грибами роду *Candida*, також є поширеною формою інфекційного вагініту. Іншими поширеними видами є трихомонадний вагініт (викликаний *Trichomonas vaginalis*), гонорейний вагініт (*Neisseria gonorrhoeae*) та неспецифічний вагініт, спричинений умовно-патогенними мікроорганізмами.

За характером перебігу вагініти можуть бути гострими, підгострими або хронічними. Гострий вагініт супроводжується вираженими симптомами, такими як інтенсивне свербіння, біль і набряк. Підгостра форма характеризується менш вираженими симптомами, а хронічний вагініт має тривалий перебіг із періодичними загостреннями. Хронічні форми часто виникають на фоні недолікованих гострих вагінітів або при наявності факторів, що сприяють рецидивам, таких як зниження імунітету чи тривала дія подразників [3-5].

Залежно від патогенетичних механізмів запалення, вагініти можуть бути бактеріальними, алергічними змішаного генезу та алергічними атопічного генезу. Бактеріальні вагініти викликані патогенними бактеріями або порушенням балансу нормальної мікрофлори піхви. Алергічні вагініти можуть бути спричинені як зовнішніми алергенами (наприклад, засобами гігієни), так і внутрішніми факторами. Вагініти алергічного змішаного генезу виникають через поєднання декількох факторів, тоді як атопічні алергічні реакції часто пов'язані з генетичною схильністю [6].

1.1.2. Етіологія та патогенез вагінітів

Етіологія та патогенез вагінітів є складними та багатфакторними процесами, що включають різноманітні механізми розвитку і взаємодію інфекційних та неінфекційних чинників. Вагініти, або запальні захворювання піхви, представляють одну з найчастіших проблем жіночої статеві сфери, що зумовлюють значний дискомфорт і зниження якості життя. Вони можуть мати різноманітні причини, як інфекційні, так і неінфекційні, що викликає їхнє розмаїття за клінічними проявами і потребує диференційованого підходу до лікування.

Однією з основних інфекційних причин вагінітів є порушення балансу нормальної мікрофлори піхви. У нормі вагінальне середовище підтримується лактобактеріями, які виробляють молочну кислоту, забезпечуючи кисле середовище, що захищає від патогенних мікроорганізмів. Проте вплив певних факторів, таких як антибіотикотерапія, гормональні зміни, використання контрацептивів або неправильна гігієна, може призвести до зниження кількості лактобактерій і, як наслідок, до розвитку дисбіозу. Цей процес створює умови для надмірного розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаеробних бактерій роду *Prevotella*, *Mobiluncus*, та грибів роду *Candida* [7-9].

Бактеріальний вагіноз є найпоширенішою формою вагініту, яка характеризується значним зменшенням кількості лактобактерій та збільшенням кількості анаеробних бактерій. Це знижує кислотність вагінального середовища і сприяє розмноженню патогенів. Зміни мікрофлори викликають не лише дискомфорт, але й є передумовою для розвитку ускладнень, таких як інфекції верхніх статевих шляхів та безпліддя. Крім того, бактеріальний вагіноз може сприяти передчасним пологам у вагітних жінок [10].

Вульвовагінальний кандидоз, або молочниця, є іншим частим видом вагініту. Він спричинений надмірним розмноженням грибів роду *Candida*, зокрема *Candida albicans* [11]. У нормальних умовах ці гриби присутні у вагінальній флорі без спричинення захворювань, проте за умов порушення

імунної системи або зміни балансу мікрофлори вони починають активно розмножуватись. Це може відбуватись під час вагітності, при використанні антибіотиків, або під впливом інших факторів, які порушують нормальний імунний статус жінки.

Трихомонадний вагініт викликається паразитом *Trichomonas vaginalis* і передається статевим шляхом. Цей вид вагініту часто супроводжується іншими статевими інфекціями, такими як гонорея чи хламідіоз, що значно ускладнює його діагностику та лікування [12].

Неінфекційні вагініти можуть виникати внаслідок дії фізичних, хімічних або термічних чинників, що ушкоджують слизову оболонку піхви. Наприклад, використання агресивних миючих засобів, алергія на гігієнічні засоби або травми, пов'язані з введенням сторонніх предметів у піхву, можуть призвести до подразнення та запалення.

Атрофічний вагініт є специфічною формою захворювання, що виникає у жінок у постменопаузальний період через зниження рівня естрогенів. Це призводить до витончення слизової оболонки піхви, зниження її захисних функцій, що робить її більш вразливою до травм і розвитку запальних процесів [13].

Патогенез вагінітів є складним процесом, що включає декілька послідовних етапів розвитку запалення: альтерацію, ексудацію та проліферацію. На стадії альтерації відбувається ушкодження клітин слизової оболонки під впливом патогенних мікроорганізмів або інших чинників, що запускає місцеві захисні реакції. Це ушкодження призводить до вивільнення медіаторів запалення, таких як цитокіни та простагландини, що стимулюють розширення судин і вихід імунних клітин у вогнище запалення. Стадія ексудації характеризується накопиченням рідини та імунних клітин у тканинах, що сприяє боротьбі з інфекцією, але також викликає набряк і дискомфорт. На стадії проліферації відбувається відновлення ушкоджених тканин і нормалізація функцій слизової оболонки [14].

Хронічні форми вагінітів розвиваються внаслідок недостатнього або неправильного лікування гострих форм захворювання, а також через повторне

впливання чинників ризику, таких як інфекції або порушення гормонального балансу. У патогенезі хронічних вагінітів важливу роль відіграють аутоімунні реакції, коли імунна система починає атакувати власні клітини слизової оболонки піхви, що призводить до тривалого запалення і структурних змін тканин. Це може проявлятися тривалим болем, порушенням статевої функції та зниженням якості життя жінок.

1.1.3. Клінічні прояви вагінітів

Клінічні прояви вагінітів можуть бути різноманітними і залежать від етіології, тяжкості запального процесу та супутніх чинників. Загалом, вагініти супроводжуються симптомами, що викликають значний дискомфорт і негативно впливають на якість життя жінок. Основними клінічними ознаками є виділення з піхви, свербіж, печіння, дискомфорт та біль, що може посилюватися під час сечовипускання або статевого акту (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Причини, симптоми та ознаки вагініту [5, 14]

<i>Типи</i>	<i>Етіологічні чинники</i>	<i>Клінічні симптоми</i>		
		<i>виділення/запах</i>	<i>біль</i>	<i>свербіж</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Бактеріальний вагініт	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> Анаеробні бактерії: <i>Prevotella species</i> , <i>Mobiluncus species</i>	виділення однорідні; прозорі, білі або сірі; рибний запах	не первинний симптом	не первинний симптом
Трихомоніаз	<i>Trichomonas vaginalis</i>	виділення зелено-жовті, пінисті; непри- ємний запах	біль при статевому акті, вагінальний біль, дизурія	не первинний симптом
Вульвовагі- нальний кандидоз	<i>C. albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i>	виділення білі, густі, запах відсутній	печіння, дизурія, диспареунія	частий

Продовження табл. 1.2

1	2	3	4	5
Атрофічний вагініт	дефіцит естрогену	виділення жовті, зеленуваті, відсутній запах	сухість у піхві, біль при статевому акті	рідко
Подразливий або алергічний контактний вагініт	контактне подразнення або алергічна реакція з епізодичними спалахами	виділення мінімальні	відчуття горіння при гострому контакті, біль	як при алергічній реакції
Запальний вагініт	можливо аутоімунний	гнійні виділення з піхви	печіння, диспареунія	—

Бактеріальний вагіноз є однією з найпоширеніших форм вагінітів, що характеризується зміною нормальної мікрофлори піхви та збільшенням кількості анаеробних бактерій. Клінічно він проявляється рясними однорідними виділеннями сірувато-білого кольору з характерним «рибним» запахом, який підсилюється після статевого акту. Жінки також можуть відчувати свербіж та печіння, хоча ці симптоми зазвичай є менш вираженими, ніж при інших формах вагінітів [5].

Вульвовагінальний кандидоз проявляється інтенсивним свербінням, набряком та гіперемією зовнішніх статевих органів. Виділення при цьому виді вагініту мають характерний білий колір і густу, сироподібну консистенцію. У багатьох випадках пацієнтки скаржаться на печіння, що підсилюється після сечовипускання або статевого акту. Важливою особливістю кандидозу є те, що симптоми можуть посилюватися перед початком менструації, що пов'язано з гормональними змінами [4].

Трихомонадний вагініт має більш виражені клінічні прояви, що включають рясні пінисті виділення жовтувато-зеленого кольору, які супроводжуються неприємним запахом. Свербіж і печіння є інтенсивними і часто призводять до значного дискомфорту. Може також спостерігатися набряк та гіперемія слизової оболонки піхви, а в окремих випадках – поява болючих ерозій. Часто

цей вид вагініту супроводжується ураженням уретри, що викликає дизуричні явища, такі як біль при сечовипусканні [15].

Неінфекційні вагініти мають менш специфічні клінічні прояви, які можуть включати сухість, печіння і дискомфорт у піхві. Подразливий вагініт, зокрема, викликається контактом з хімічними або фізичними агентами – у таких випадках симптоми часто зникають після усунення подразника, проте можуть залишатися прояви запалення, якщо подразник діяв тривалий час.

Атрофічний вагініт, характерний для жінок у постменопаузальний період, викликає симптоми сухості, свербіння і болю під час статевого акту. Це пов'язано зі зниженням рівня естрогенів, що призводить до витончення слизової оболонки піхви та зменшення кількості лактобактерій. Внаслідок цього підвищується ризик розвитку інфекцій та травмування слизової, що ще більше посилює дискомфортні відчуття [14].

Хронічні форми вагінітів часто мають менш виражені, але постійні симптоми, що включають незначні виділення, періодичний свербіж і відчуття дискомфорту. Такий перебіг захворювання може призводити до тривалого запалення і розвитку ускладнень, таких як спайкові процеси або хронічний тазовий біль.

1.1.4. Діагностика вагінітів

Діагностика вагінітів є першим етапом у визначенні етіології, патогенезу та виборі відповідного лікування цього захворювання. Вагініти можуть мати різноманітні клінічні прояви, що потребують ретельного обстеження для встановлення точного діагнозу. Діагностичні методи повинні враховувати не лише мікробіологічний склад вагінальної флори, але й загальний стан організму, рівень імунної відповіді та наявність супутніх захворювань. Важливість адекватної діагностики полягає в тому, що вагініти можуть мати мінімальні клінічні прояви або протікати безсимптомно, що сприяє розвитку ускладнень або переходу в хронічну форму.

Першим етапом діагностики вагінітів є клінічне обстеження, яке включає оцінку зовнішнього стану статевих органів, визначення наявності виділень, набряку, почервоніння, а також симптомів свербіння або болю. Лікар повинен уважно оцінити характер виділень з піхви, їх колір, консистенцію та запах, оскільки ці характеристики можуть вказувати на певний вид вагініту [16].

У нормі вагінальне середовище має кислий рН (близько 4,5), що підтримується лактобактеріями, які виробляють молочну кислоту. При бактеріальному вагінозі рівень рН підвищується до 5,5 і більше, що є наслідком зменшення кількості лактобактерій і збільшення анаеробних бактерій. Вимірювання рН є простим і доступним методом, який може використовуватися як скринінговий тест для попередньої діагностики вагінітів [17].

Мікробіологічне дослідження виділень з піхви є одним із найважливіших методів діагностики вагінітів, оскільки воно дозволяє ідентифікувати збудника захворювання та визначити його чутливість до антимікробних препаратів [18]. Для цього використовують мікроскопічне дослідження, при якому визначають наявність грибів, бактерій або паразитів. Наприклад, при бактеріальному вагінозі в мазках спостерігають наявність епітеліальних клітин, покритих бактеріями. У разі вульвовагінального кандидозу в мазках виявляються гриби роду *Candida*. Також проводиться посів матеріалу на живильні середовища для виділення чистої культури збудника та визначення його чутливості до антибіотиків або антимікотиків.

Крім мікробіологічного дослідження, для діагностики вагінітів застосовуються й інші лабораторні методи. Наприклад, визначення кількості лейкоцитів у виділеннях може вказувати на наявність запального процесу. Підвищена кількість лейкоцитів характерна для трихомонадного вагініту, а також для бактеріального вагінозу у разі супутнього запалення. Додатково можуть визначатися біохімічні показники, такі як активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та рівень загального білка у сироватці крові [14].

У випадках підозри на неінфекційний вагініт, такий як атрофічний або алергічний вагініт, діагностика включає оцінку гормонального статусу жінки.

Визначення рівня естрогенів у крові дозволяє підтвердити діагноз і обґрунтувати призначення гормональної терапії. Також можуть проводитися алергологічні проби для виявлення можливих алергенів, які могли стати причиною розвитку вагініту.

Інструментальні методи діагностики, такі як кольпоскопія, використовуються для оцінки стану слизової оболонки піхви та шийки матки. Кольпоскопія дозволяє виявити наявність ерозій, запальних змін, а також оцінити стан судин. У разі необхідності можуть проводитися біопсії підозрілих ділянок для виключення або підтвердження онкопатології [19].

У практиці діагностики вагінітів важливе значення має також оцінка імунного статусу пацієнтки. порушення імунної системи можуть сприяти розвитку хронічних форм вагініту або рецидивам захворювання після проведеного лікування. Оцінка рівня імуноглобулінів, фагоцитарної активності лейкоцитів та інших показників імунітету дозволяє виявити можливі імунодефіцитні стани та скоригувати лікування для досягнення стійкого терапевтичного ефекту.

Сучасні підходи до діагностики вагінітів також включають використання швидких тестів, які дозволяють отримати результати у короткі терміни та негайно розпочати лікування. Наприклад, існують тест-системи для виявлення антигенів *Trichomonas vaginalis* або *Candida*, які можна використовувати безпосередньо під час прийому пацієнтки.

1.2. Фармакологічна корекція вагінітів

Методи лікування [20] вагінітів повинні бути спрямовані як на усунення безпосередньої причини захворювання, так і на відновлення нормальної мікрофлори та загального стану пацієнтки. Лікування повинно враховувати тип збудника, тяжкість перебігу захворювання, наявність супутніх патологій і фактори ризику, що сприяють рецидиву захворювання.

Одним з основних методів лікування інфекційних вагінітів є антимікробна терапія, спрямована на знищення збудника. Залежно від типу інфекції застосовуються різні препарати. Наприклад, при бактеріальному вагінозі широко використовуються антибактеріальні засоби, такі як метронідазол і кліндаміцин. Метронідазол може призначатися як для перорального прийому, так і у формі вагінальних супозиторіїв або гелю. Кліндаміцин також може використовуватися для місцевого лікування у формі крему [21].

Для лікування вульвовагінального кандидозу застосовуються антимікотичні препарати, такі як клотримазол, міконазол та флуконазол. Клотримазол зазвичай використовується у формі вагінальних таблеток або крему, які вводяться безпосередньо у піхву, забезпечуючи локальний антимікотичний ефект. Флуконазол, навпаки, зазвичай призначається для перорального прийому і забезпечує системну дію, що дозволяє ефективно боротися з інфекцією навіть у випадку її поширення за межі піхви [22, 23].

Трихомонадний вагініт, спричинений *Trichomonas vaginalis*, також потребує специфічного лікування. Основним препаратом для його лікування є метронідазол, який застосовується як для перорального прийому, так і для місцевого лікування. Лікування повинні проходити не лише пацієнтка, але й її статевий партнер, оскільки трихомоніаз є статевим інфекційним захворюванням і потребує одночасного лікування обох партнерів для запобігання рецидиву. Крім того, під час лікування рекомендується утримуватися від статевих контактів до повного одужання [14].

Окрім антимікробної терапії, важливим аспектом лікування вагінітів є відновлення нормальної мікрофлори піхви. Це можна досягти за допомогою пробіотиків, які містять живі лактобактерії, що сприяють відновленню кислого рН вагінального середовища і запобігають повторному розвитку інфекції. Пробіотики можуть застосовуватися як перорально, так і місцево у формі вагінальних супозиторіїв або капсул. Вони особливо ефективні після проведення антибактеріальної терапії, яка може порушити нормальний баланс мікрофлори і створити умови для розвитку нової інфекції [24].

Для лікування неінфекційних вагінітів, таких як атрофічний або алергічний вагініт, застосовуються інші підходи. Атрофічний вагініт лікується за допомогою гормональної терапії. Зазвичай призначаються естрогенові препарати у формі кремів, таблеток або вагінальних кілець, які вводяться безпосередньо у піхву і сприяють відновленню нормального стану слизової оболонки.

Алергічний вагініт потребує, перш за все, усунення чинника, що викликає алергічну реакцію. Це може бути зміна гігієнічних засобів, використання яких призвело до подразнення, або заміна синтетичної білизни на натуральну. У випадку вираженого запального процесу можуть призначатися місцеві кортикостероїди для зменшення запалення та свербіння. Проте, використання кортикостероїдів повинно бути обмеженим, оскільки вони можуть послабити місцевий імунітет і створити умови для розвитку інфекції.

Хронічні форми вагінітів потребують комплексного підходу до лікування, який включає не лише антимікробну терапію, але й заходи, спрямовані на зміцнення загального імунітету та усунення факторів ризику. Наприклад, можуть використовуватися імуномодулятори, вітамінні комплекси, а також засоби, що покращують мікроциркуляцію в органах малого тазу. При лікуванні хронічних вагінітів рекомендується також зміна способу життя, зокрема дотримання правил особистої гігієни, збалансоване харчування, відмова від шкідливих звичок та уникнення стресових ситуацій, які можуть послабити імунітет [25].

1.3. Лікарські засоби промислового виробництва для лікування вагінітів

В Україні існує значна кількість фармацевтичних компаній, які виробляють препарати для лікування вагінітів, використовують різні діючі речовини та пропонують різноманітні форми випуску, що дає можливість пацієнтам отримати індивідуальне лікування залежно від типу захворювання та особливостей організму.

В Україні близько 40 % лікарських засобів, що є на ринку і застосовуються в гінекології, є вітчизняного виробництва. До фармацевтичних компаній,

які виробляють гінекологічні препарати належать: АТ «Лекхім-Харків», СП ТОВ «Сперко-Україна», ТОВ «Астрафарм», ТОВ «Біофарма», ЗАТ «Віола», ПАО «Дарниця», ПАО «Ліктрави», ТОВ «Про-фарма» тощо.

Іншу частку (60 %), складають лікарські засоби іноземного виробництва. При цьому найбільшими імпортерами є Франція та Італія. Також багато лікарських препаратів виробляється Швейцарією, Індією та Польщею.

Основні діючі речовини, що використовуються у складі препаратів для лікування вагінітів, включають метронідазол, клотримазол, міконазол, нітазол, ністатин та інші. Метронідазол є одним із найпоширеніших антибіотиків для лікування бактеріального вагініту, який застосовується як у формі вагінальних таблеток, так і у вигляді кремів. Препарати на основі клотримазолу та міконазолу використовуються для лікування інфекцій, викликаних грибами, таких як кандидоз. Ністатин, як ще один ефективний засіб проти кандидозу, застосовується у вигляді свічок або мазей для місцевого лікування вагініту [14].

Найбільш перспективними формами випуску лікарських засобів для лікування вагінітів у гінекологічній практиці є вагінальні супозиторії та вагінальні таблетки, оскільки вони [26, 27]:

- 1) забезпечують прямий контакт діючої речовини з інфікованою ділянкою;
- 2) діють локально і не потрапляють у загальний кровообіг у великій кількості, що знижує ризик системних побічних ефектів, характерних для пероральних антибіотиків або антимікотиків;
- 3) зручні для самостійного застосування вдома, не вимагають складних маніпуляцій.

1.4. Використання екстемпоральних лікарських засобів у терапії вагінітів

Лікарські засоби аптечного виготовлення здатні забезпечити принципово вищий рівень ефективності фармакотерапії за аналоги промислового виробництва. Екстемпоральні лікарські засоби позбавлені високоагресивних і токсичних консервантів, стабілізаторів, барвників, наповнювачів [28].

У терапії вагінітів екстемпоральні лікарські засоби дозволяють персоналізувати лікування, враховуючи індивідуальні особливості пацієнтки та вид патогенного організму. Вибір екстемпоральних форм випуску дозволяє підвищити локальну концентрацію діючої речовини та уникнути системних побічних ефектів. Зазвичай екстемпоральні препарати, що використовуються для лікування вагінітів, випускаються у вигляді супозиторіїв.

До складу екстемпоральних препаратів, що використовуються в терапії вагінітів, зазвичай включають антимікробні, протизапальні, репаративні та пробіотичні компоненти [29]. Важливою перевагою екстемпоральних лікарських засобів над промисловими є індивідуальний підхід до складу ліків і дозування, можливість комбінування різних активних речовин та їх концентрації, яким немає аналогів серед промислових засобів, що дозволяє досягти одночасного впливу на патогенну флору, зменшити запалення та сприяти відновленню нормальної мікрофлори піхви. Це особливо актуально при змішаних інфекціях, коли одночасно присутні кілька видів патогенних мікроорганізмів.

Висновки до розділу I

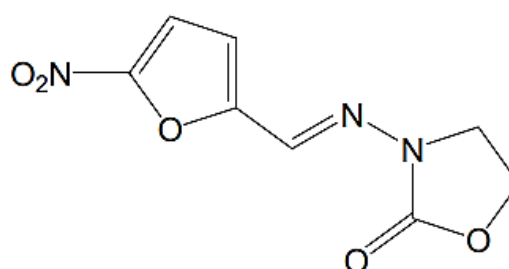
1. Визначено основні види вагінітів, їхню етіологію та патогенез.
2. Досліджено клінічні прояви вагінітів, а також фактори, що сприяють розвитку запалення, особливо в умовах порушення нормальної мікрофлори.
3. Розглянуто сучасні методи діагностики вагінітів, включаючи мікробіологічні дослідження, вимірювання рівня рН та молекулярно-генетичні методи.
4. Досліджено терапевтичні підходи до лікування вагінітів, зокрема використання промислових та екстемпоральних препаратів, а також можливості їхньої комбінації для персоналізованого лікування.

РОЗДІЛ II

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

2.1. Фармакологічні властивості фуразолідону

ФУРАЗОЛІДОН (Furazolidone)



$C_8H_7N_3O_5$

225.2

3-[[5-Нітро-2-фураніл)метилен]аміно]-2-оксазолідон

3-(5-нітрофурфуріліденаміно)оксазолідин-2-он

Синоніми [30]: Nifurazolidonum, Exofur; Furasian; Furion; Furovag; Furoxane; Furoxona; Furoxone; Fuxol; Giardil; Giarlam; Medaron; Nicolen; Nifulidone; Nifuran; Novafur; Ortazol; Quimefuran; Roptazol; Salmocide; Seforman; Tikofuran; Topazone; Tricofuron.

Фуразолідон [31-36] похідне нітрофурану з протипротозойною та антибактеріальною активністю, має широкий антибактеріальний спектр дії, що охоплює більшість збудників шлунково-кишкового тракту, включаючи кишкову паличку, стафілококи, сальмонели, шигели, протей, *Aerobacter aerogenes*, холерний вібріон і лямблії. Фуразолідон використовується для специфічного та симптоматичного лікування бактеріальної або протозойної діареї та ентериту, спричинених чутливими мікроорганізмами.

Фуразолідон зв'язує бактеріальну ДНК, що призводить до поступового пригнічення моноаміноксидази. Є акцептором кисню, порушуючи процес

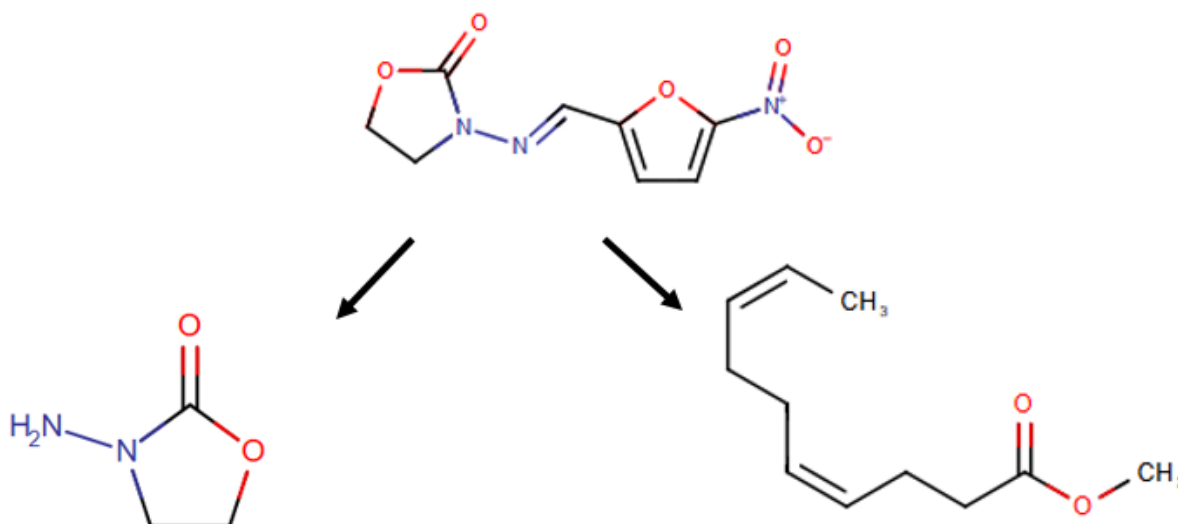
клітинного дихання бактерій, а також впливає на біосинтез нуклеїнових кислот в мікроорганізмах. Під дією ферментних систем мікробної клітини (редуктаз) відбувається відновлення в нітрофуранах нітрогрупи до аміногрупи, перетворення їх у токсичні для мікроорганізмів речовини, які пригнічують дихальну функцію, цикл Кребса та інші біохімічні процеси в клітині. Це призводить до руйнування клітинної стінки та забезпечує бактерицидну дію. За рахунок водневих зв'язків фуразолідон утворює комплекси з нуклеїновими кислотами, блокує їх дію, руйнує ДНК і забезпечує бактеріостатичну дію. Вплив залежить від дозування: при застосуванні невеликих доз спостерігається бактеріостатична дія, при застосуванні великих доз – бактерицидна.

Коефіцієнт розподілу – Log P (октанол/вода) –0,04.

Механізм дії. Вважається, що фуразолідон і пов'язані з ним вільні радикали зв'язують ДНК і індуюють перехресні зв'язки. Бактеріальна ДНК особливо чутлива до цього препарату, що призводить до високого рівня мутацій (переходів і трансверсій) у бактеріальних хромосомах.

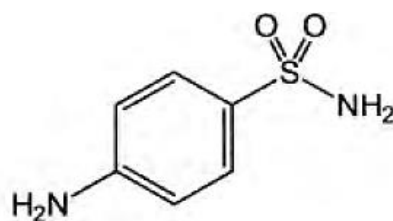
Фуразолідон досить швидко всмоктується з ШКТ, його біодоступність становить 50-95%. Дослідження радіоактивно мічених препаратів показали, що фуразолідон добре всмоктується після перорального прийому. Фуразолідон швидко виводяться з організму переважно нирками, не створюючи терапевтичних концентрацій в крові та тканинах, але створює високу концентрацію у кишечнику. Біотрансформація фуразолідону відбувається у печінці, частково – м'язовій тканині та в кишечнику. Міститься в сечі у великій концентрації та забезпечує бактерицидну дію по відношенню до збудників інфекцій сечовивідних шляхів.

Фуразолідон швидко та екстенсивно метаболізується; ідентифікований первинний метаболічний шлях, що починається з нітровідновлення до похідного амінофурану. Виробляються два основних метаболіти: 3-аміно-2-оксазолідон та бета-гідроксіетилгідазин (схема 2.1). 3-аміно-2-оксазолідон відповідає за інгібування моноаміноксидази. Детоксикація та виведення препарату відбувається в основному шляхом кон'югації з глутатіоном.



2.2. Фармакологічні властивості сульфаніаміду

СУЛЬФАНІЛАМІД (Sulfanilamidum)



4-амінобензолсульфонамід

Синоніми [30]: Solfammide; Streptocidum; Sulfaminum; Astreptine; AVC; Azol; Prontosil album; Prontylin; Streptozide.

Сульфаніламід [32, 34-38] є сульфаніламідним антибактеріальним засобом. Сульфаніламід є синтетичними бактеріостатичними антибіотиками широкого спектру дії проти більшості грампозитивних і багатьох грамнегативних мікроорганізмів. Однак багато штамів окремого виду можуть бути стійкими. Бактеріальна чутливість однакова для різних сульфаніламідів, а резистентність до одного сульфаніаміду свідчить про резистентність до всіх.

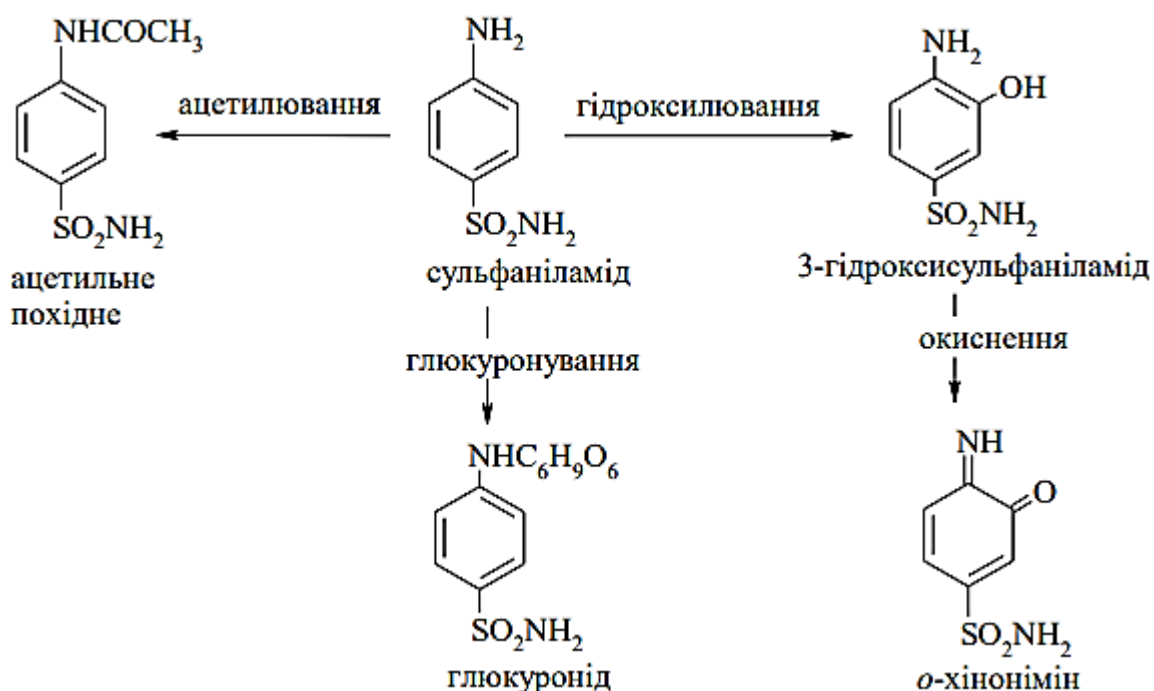
Коефіцієнт розподілу – Log P (октанол/вода) –0,6.

Сульфаніламід проявляють переважно бактеріостатичну дію. Для підтримки життєдіяльності мікроорганізмів необхідні ростові фактори, що

містять птеридинові основи. Біосинтез ростових факторів здійснюється мікроорганізмами із використання *пара*-амінобензойної кислоти, яка міститься в тканинах організму людини і тварин. Дія сульфаніламідів пов'язана з порушенням утворення необхідних для мікроорганізмів ростових факторів – фолієвої, дигідрофолієвої кислот та інших речовин, які мають у своїй структурі *п*-амінобензойну кислоту. Сульфаніламід є конкурентним інгібітором бактеріального ферменту дигідроптероатсинтетази. Цей фермент зазвичай використовує *пара*-амінобензойну (ПАБК) кислоту для синтезу необхідної фолієвої кислоти. Пригнічена реакція зазвичай необхідна в цих організмах для синтезу фолієвої кислоти. Без нього бактерії не можуть розмножуватися. Але навіть найбільш активні сульфаніламідиди мають меншу спорідненість з рецепторами мікробної клітини, ніж ПАБК, і тому для стійкого вираженого бактеріостатичного ефекту необхідно створювати в організмі дуже високу концентрацію лікарського засобу, яка значно перевищує рівень ПАБК у крові і тканинах. Тому сульфаніламідиди на початку лікування застосовуються в ударних дозах, а потім на весь період лікування – у підтримуючих дозах. Недостатня кількість сульфаніламідидів може призвести до появи стійких штамів мікроорганізмів.

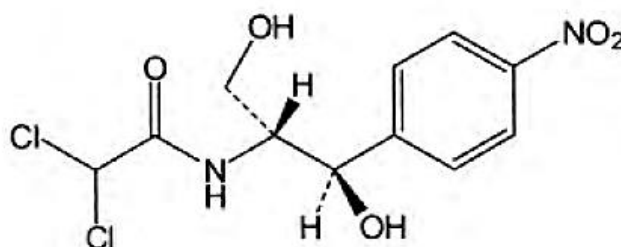
Сульфаніламідиди добре і швидко всмоктуються із ШКТ. Всмоктування відбувається в основному у тонкому кишечнику і такі препарати накопичуються в крові, тканинах і органах, а також проникають через гемато-енцефалічний бар'єр. Сульфаніламідиди широко розподіляються по всіх тканинах. Високі рівні досягаються в плевральній, перитонеальній, синовіальній та очній рідині. Виводяться сульфаніламідиди нирками і потім реабсорбують у канальцях нирок. Частина препаратів виводиться у незмінному вигляді, частина – у вигляді глюкуронідів.

Метаболізм сульфаніламідиду (схема 2.2) відбувається у печінці шляхом ацетилювання ароматичної аміногрупи з утворенням неактивних метаболітів, а також шляхом глюкуровання з утворенням глюкуронідів [36]. Частина препарату може гідроксилуватися з подальшим окисненням гідроксипохідних.



2.3. Фармакологічні властивості хлорамфеніколу

ХЛОРАМФЕНІКОЛ (Chloramphenicolum)



2,2-дихлор-N-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-
2-(4-нітрофеніл)етил]ацетамід

Синоніми [30]: Chloranfenicol; Cloranfenicol; Laevomycetinum; Amphicol; Chloromycetin; Chloroptic; Econochlor; Fenicol; Kemicetine; Novochlorocap; Sno Phenicol.

Хлорамфенікол [32, 34-36, 39, 40] – це антибіотик широкого спектру дії, отриманий з бактерії *Streptomyces venezuelae*, який зараз виробляється синтетичним шляхом. Хлорамфенікол ефективний проти широкого спектру мікроорганізмів, але через серйозні побічні ефекти (наприклад, пошкодження

кісткового мозку, включаючи апластичну анемію) у людей, його зазвичай резервують для лікування серйозних та небезпечних для життя інфекцій (наприклад, черевний тиф). Хлорамфенікол є бактеріостатиком відносно більшості мікроорганізмів, але може бути бактерицидним у високих концентраціях або при застосуванні проти високочутливих організмів (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*). Використовується при лікуванні холери, оскільки руйнує вібріони та зменшує діарею. Ефективний проти тетрациклін-резистентних вібріонів. Він також використовується в очних краплях або мазях для лікування бактеріального кон'юнктивіту.

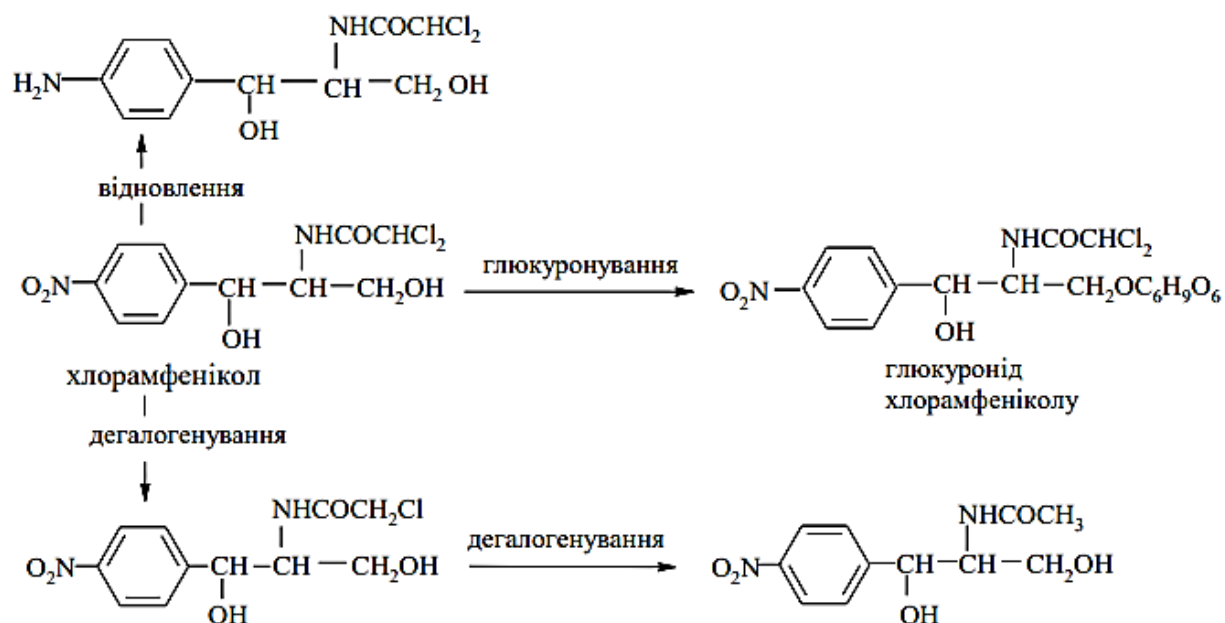
Хлорамфенікол є жиророзчинним, що дозволяє йому дифундувати через мембрану бактеріальної клітини. Потім він оборотно зв'язується з білком L16 субодиниці 50S бактеріальних рибосом, де перешкоджає перенесенню амінокислот до зростаючих пептидних ланцюгів (можливо, через пригнічення активності пептидилтрансферази), таким чином пригнічуючи утворення пептидного зв'язку та подальший синтез білка.

Коефіцієнт розподілу – Log P (октанол/вода) 1,1.

Хлорамфенікол швидко і повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту після прийому внутрішньо (біодоступність 80%). Добре всмоктується після внутрішньом'язового введення (біодоступність 70%). Внутрішньоочна та деяка кількість системної абсорбції також відбувається після місцевого застосування в очі. Зв'язування з білками плазми становить 50-60 % у дорослих і 32 % у недоношених новонароджених. Метаболізм печінковий 90% кон'югований з неактивним глюкуронідом. Період напіввиведення у дорослих з нормальною функцією печінки та нирок становить 1,5-3,5 години.

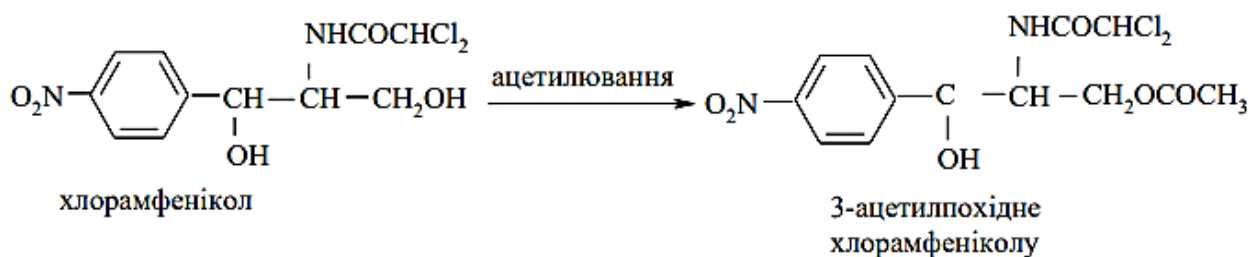
Основний метаболіт – С-3 глюкуронід – виводиться нирками. У менших кількостях утворюються продукти дегалогенування та відновлення нітрогрупи до аміногрупи (схема 2.3) [36]. Існує ще один механізм метаболізму левоміцетину, який полягає у окисненні молекули цитохромом Р-450 з утворенням неактивних метаболітів, що при накопиченні в організмі можуть призводити до інтоксикації.

Схема 2.3



Резистентність мікроорганізмів по відношенню до левоміцетину пов'язана з тим, що мікроорганізмами виробляється специфічний фермент – хлорамфеніколтрансацилазу. Цей фермент ацетилює хлорамфенікол при участі ацетил-КоА з утворенням неактивного ацетилпохідного (схема 2.4) [36]:

Схема 2.4



Антимікробні властивості хлорамфеніколу незначно змінюються при заміні нітрогрупи на інші сильні електроноакцептори – метилтіо-, азидо- або метилсульфонілгрупи. Це свідчить про те, що значення нітрогрупи для фармакологічної активності левоміцетину пов'язане з її здатністю бути акцептором електронів [36].

2.4. Фармакологічні властивості кислоти борної

БОРНА КИСЛОТА (*Acidum boricum*)

Борна кислота [32-34, 41, 42] виявляє мінімальну бактеріостатичну та протигрибкову дію, завдяки чому активно використовується у медицині для місцевого лікування.

Механізм дії пов'язаний з коагуляцією білків мікробної клітини, включаючи ферменти, що призводить до порушення процесів метаболізму та функціонування мікроорганізмів. Кислота порушує проникність клітинної оболонки, затримує ріст і розвиток бактерій, грибів та інших патогенів. Крім того, борна кислота має властивість знижувати кислотність середовища, що також створює несприятливі умови для розвитку патогенних мікроорганізмів. Завдяки широкому спектру антисептичної активності використовується для лікування як бактеріальних, так і грибкових інфекцій, особливо у випадках, коли необхідно знищити різні види патогенів одночасно.

При зовнішньому застосуванні борна кислота може абсорбуватися через ушкоджену шкіру або ранову поверхню. Її проникнення через неушкоджену шкіру є обмеженим, але при наявності порушень бар'єрної функції шкіри всмоктування значно збільшується. Препарат також може абсорбуватися через слизові оболонки, що слід враховувати при його застосуванні для лікування слизових оболонок, наприклад, у гінекологічній практиці. Особливо важливо зазначити, що борна кислота має здатність накопичуватися в тканинах організму, що може призводити до токсичних ефектів при тривалому застосуванні або неправильному дозуванні [36].

Після абсорбції борна кислота розподіляється у тканинах організму, зокрема в нирках, печінці, мозку та жировій тканині. Виведення препарату відбувається повільно, переважно через нирки з сечею. Час напіввиведення борної кислоти з організму може варіюватися від 24 до 36 годин, залежно від віку пацієнта, стану його здоров'я та функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок виведення препарату може бути уповільнене, що

підвищує ризик накопичення борної кислоти в організмі та розвитку побічних ефектів.

Борна кислота може бути використана як антисептик при опіках або порізах, а також іноді використовується в мазах і перев'язувальних матеріалах. Борну кислоту застосовують у дуже розведеному розчині для промивання очей. Вагінальні супозиторії з борною кислотою можна використовувати для рецидивуючого кандидозу, спричиненого *non-Albicans candida*, як препарат резерву, коли звичайне лікування не принесло результатів. Борна кислота значною мірою щадить лактобактерії в піхві. Як антибактеріальну сполуку, борну кислоту також можна використовувати для лікування прищів, профілактики мікозів стоп, лікування деяких видів зовнішнього отиту.

Висновки до розділу II

1. Вивчено фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики основних компонентів супозиторіїв, зокрема фуразолідону, сульфаніламід, хлорамфеніколу та борної кислоти.

2. Досліджено специфіку всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення кожного компонента, а також їх вплив на мікроорганізми.

РОЗДІЛ III

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Об'єкт дослідження – екстемпоральна лікарська форма вагінальні супозиторії антимікробної дії.

Візьми: Фуразолідону 0,01

Сульфаніламід

Хлорамфеніколу

Кислоти борної $\overline{aa}$ 0,3

Масла какао 3,0

Змішай, щоб утворилися вагінальні супозиторії

Видай таких доз № 10

Познач. По 1 свічці вагінально 2 рази на день.

3.1. Властивості активних фармацевтичних інгредієнтів

Для проведення реакцій ідентифікації багатокомпонентної лікарської форми важливим є підбір не тільки специфічних реакцій для ідентифікації її компонентів, а й методи виділення відповідних АФІ з супозиторної основи.

Для досягнення повноти відділення лікарської речовини важливо правильно підібрати розчинник, враховуючи при цьому не тільки властивості речовини, а й супозиторної основи.

На першому етапі використовуючи дані з літературних джерел визначаємо розчинність інгредієнтів лікарської форми.

Фуразолідон [30, 36, 43-45] – жовтий або зеленкувато-жовтий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний у воді та ефірі, дуже

мало розчинний у спирті, малорозчинний в хлороформі, розчинний у ацетоні і диметилформаміді.

Сульфаніламід (стрептоцид) [30, 36, 43-49] – кристали або дрібний порошок білого або жовтаво-білого кольору. Мало розчинний у воді, легко розчинний в ацетоні, помірно розчинний в етанолі, практично не розчинний у хлороформі, метиленхлориді та ефірі, розчиняється у розчинах гідроксидів лужних металів і в розведених мінеральних кислотах.

Хлорамфенікол (левоміцетин) [30, 36, 43-49] – дрібний кристалічний порошок білого, сірувато-білого або жовтаво-білого кольору або дрібні кристали, або голчасті або довгасті пластинки. Мало розчинний у воді, легко розчинний в етанолі і пропіленгліколі, розчинний в ацетоні та етилацетаті, малорозчинний у хлороформі та ефірі.

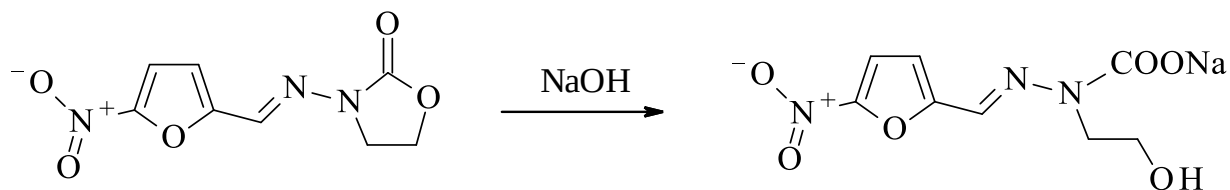
Кислота борна [36, 43-49] – кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки, або кристали білого або майже білого кольору. Розчинна у воді, етанолі, легко розчинна у киплячій воді і гліцерині.

Масло какао – тверда маса від світло-жовтого до коричневого кольору, має запах какао, плавиться при 32-35 °С, при 40 °С масло прозоре. Нерозчинне у воді, злегка розчинне в спирті, розчинне в киплячому абсолютному спирті, легко розчиняється в ефірі і хлороформі.

3.2. Методи аналізу фуразолідону

Ідентифікація.

Для визначення фуразолідону використовуємо групову реакцію, що базується на кислотних властивостях похідних 5-нітрофурану, – з розчинами лугів утворюються забарвлені солі [36, 43, 50]. Фуразолідон при нагріванні з водними розчинами лугів набуває жовто-бурого забарвлення за рахунок розриву лактонного циклу (схема 3.1):



Відомо [36, 43, 50], що хлорамфенікол за рахунок ароматичної нітрогрупи також взаємодіє з розчинами лугів з утворенням солі нітронової кислоти. Встановлено, що аналітичний ефект реакції фуразолідону з розчинами лугів залежить від розчинника, у присутності якого проводиться реакція – вода, ацетон, диметилформамід. Хлорамфенікол та фуразолідон утворюють забарвлені у жовтий колір солі з водним розчином гідроксиду натрію при нагріванні. У середовищі ацетону зі спиртовим розчином гідроксиду калію фуразолідон утворює продукт червоного кольору, але в ацетоні також розчиняється хлорамфенікол і ймовірно може вступати у взаємодію з реактивом. Для розділення суміші використовуємо різну розчинність фуразолідону і хлорамфеніколу в спирті.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 2 мг фуразолідону, додають 3 мл етанолу і нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують. Залишок на фільтрі розчиняють у 1 мл ацетону, до розчину додають 0,2 мл 1 М спиртового розчину калію гідроксиду; з'являється червоне забарвлення, що поступово переходить у жовто-буре.

За рахунок кислотних властивостей нітрогрупи фуразолідон здатний розчинятися в протофільних розчинниках (піридин, диметилформамід) з утворенням забарвленого у жовтий колір аніону, який з катіонами лужних металів утворює забарвлені солі [36, 43, 50]. Аналіз літературних джерел не виявив розчинності хлорамфеніколу у диметилформаміді, отже припускаємо, що хлорамфенікол не буде заважати протіканню реакції.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 2 мг фуразолідону, додають 2 мл диметилформаміду, нагрівають на водяній бані до

розплавлення основи, охолоджують і фільтрують. До фільтрату додають 0,05 мл 1 М спиртового розчину калію гідроксиду; з'являється фіолетове забарвлення, що переходить у темно-синє, а через 10 хв знову стає фіолетовим.

Кількісне визначення.

Для кількісного визначення фуразолідону методом фотоколориметрії пропонуємо використати його кислотні властивості і здатність утворювати забарвлені солі з розчинами лугів [36, 43]. Виходимо із припущення, що хлорамфенікол, який також взаємодіє з лугами, не розчиняється у диметилформаміді, тому не буде заважати визначенню.

Методика приготування досліджуваного розчину: до наважки лікарської форми, еквівалентної 10 мг фуразолідону, додають 10 мл диметилформаміду, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують у мірну колбу ємністю 50.0 мл, не допускаючи потрапляння жиру на фільтр. Екстракцію повторюють ще 2 рази використовуючи по 10 мл диметилформаміду і фільтруючи через той же самий фільтр. Об'єднаний фільтрат доводять диметилформамідом до 50.0 мл. До 3.0 мл одержаного розчину додають 2.0 мл 0,05 М спиртового розчину калію гідроксиду, перемішують і доводять диметилформамідом до 50.0 мл. Точно через 20 хвилин, рахуючи від моменту додавання 0,05 М спиртового розчину калію гідроксиду, вимірюють оптичну густину забарвленого розчину (A_1) за довжини хвилі близько 560 нм в кюветі з товщиною шару 5 мм.

Методика приготування розчину порівняння: точну наважку 10 мг робочого стандартного зразка фуразолідону розчиняють в 30 мл диметилформаміду і доводять тим самим розчинником до 50.0 мл. До 3.0 мл одержаного розчину додають 2.0 мл 0,05 М спиртового розчину калію гідроксиду, перемішують і доводять диметилформамідом до 50.0 мл. Точно через 20 хвилин, рахуючи від моменту додавання 0,05 М спиртового розчину калію гідроксиду, вимірюють оптичну густину забарвленого розчину (A_2).

1 мл стандартного розчину містить 0,0002 г фуразолідону.

Розчин порівняння – диметилформамід.

Під час проведення вимірювань температура розчинів повинна бути 20 ± 1 °C, розчини готують у захищеному від світла місті.

Вміст фуразолідону (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{A_1 \cdot V_{\text{мк1}} \cdot V_{\text{мк2}} \cdot m_{\text{PC3}} \cdot V_{\text{нін. PC3}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{A_2 \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot V_{\text{нін.}} \cdot V_{\text{мк1 PC3}} \cdot V_{\text{мк2 PC3}}} =$$

$$= \frac{A_1 \cdot 50,0 \cdot 50,0 \cdot m_{\text{PC3}} \cdot 3,0 \cdot m_{\text{за проп.}}}{A_2 \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot 3,0 \cdot 50,0 \cdot 50,0} = \frac{A_1 \cdot m_{\text{PC3}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{A_2 \cdot m_{\text{д/ан.}}}$$

де: A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

A_2 – оптична густина розчину порівняння;

$V_{\text{мк1}}$ – перше розведення досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{нін.}}$ – об'єм аліквоти досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{мк2}}$ – друге розведення досліджуваного розчину, мл

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

$V_{\text{мк1 PC3}}$ – перше розведення розчину порівняння, мл

$V_{\text{нін. PC3}}$ – об'єм аліквоти розчину порівняння, мл

$V_{\text{мк2 PC3}}$ – друге розведення розчину порівняння, мл

m_{PC3} – маса наважки стандартного зразка, г

$m_{\text{за проп.}}$ – маса супозиторію за прописом, г.

Альтернативою методу фотоколориметрії при визначенні фуразолідону є спектрофотометрія [36, 43-45]. Пропонуємо методику для визначення методом питомого показника поглинання в максимумі за довжини хвилі 367 нм.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 10 мг фуразолідону, додають 10 мл диметилформаміду, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують у мірну колбу ємністю 50.0 мл, не допускаючи потрапляння жиру на фільтр. Екстракцію повторюють ще 2 рази використовуючи по 10 мл диметилформаміду і фільтруючи через той же самий фільтр. Об'єднаний фільтрат доводять водою до 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 25.0 мл. Вимірюють оптичну густина отриманого розчину (A) в максимумі за довжини хвилі 367 нм.

Випробування проводять із захистом від світла.

Вміст фуразолідону (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{A \cdot V_{\text{мк1}} \cdot V_{\text{мк2}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot V_{\text{нін.}} \cdot 100} = \frac{A \cdot 50,0 \cdot 25,0 \cdot m_{\text{за проп.}}}{750 \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot 1,0 \cdot 100} = \frac{A \cdot 12,5 \cdot m_{\text{за проп.}}}{750 \cdot m_{\text{д/ан.}}}$$

де: A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання, що дорівнює 750;

$V_{\text{мк1}}$ – перше розведення досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{нін.}}$ – об'єм аліквоти досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{мк2}}$ – друге розведення досліджуваного розчину, мл

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

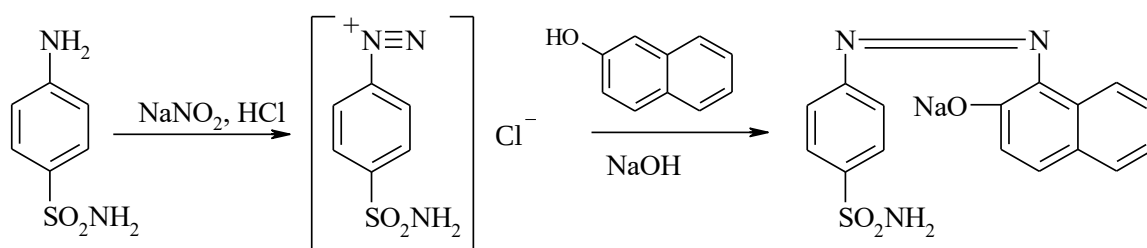
$m_{\text{за проп.}}$ – маса супозиторію за прописом, г.

3.3. Методи аналізу сульфаніламідів

Ідентифікація.

Визначення сульфаніламідів (стрептоциду) у лікарській формі проводимо реакцією на первинну ароматичну аміногрупу за утворенням азобарвника (схема 3.2) [36, 43-49]:

Схема 3.2



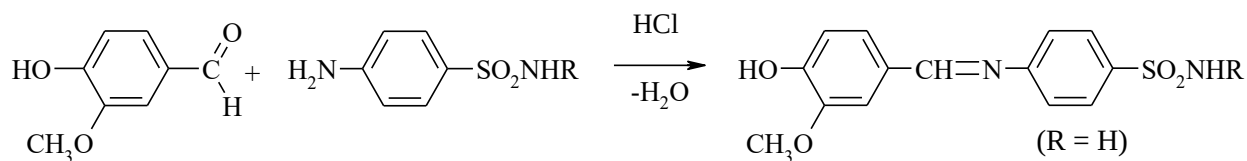
Для екстрагування стрептоциду з жирової основи використовуємо здатність сульфаніламідів розчинятись у розчинах розведених мінеральних кислот.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 5 мг сульфаніламідів, додають 2 мл води і 0,5 мл хлоридної кислоти розведеної, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують. До

солянокислого фільтрату додають 2-3 краплі 0,1 М розчину нітриту натрію і 0,1-0,3 мл одержаної суміші вливають у 1-2 мл лужного розчину β-нафтолу; з'являється оранжево-червоне забарвлення.

З солянокислим витягом, що містить сульфаніламід, також можна провести лігнінову пробу, характерну реакцію для первинних ароматичних амінів з утворенням забарвленої основи Шифа (схема 3.3) [36, 43, 50]:

Схема 3.3



Методика: солянокислий витяг, одержаний за методикою попереднього дослідження, наносять на смужку небіленого (газетного) паперу; з'являється оранжева пляма.

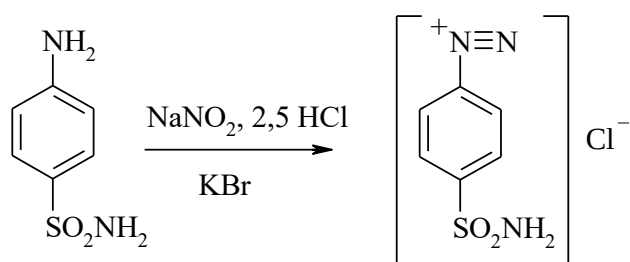
Усі сульфаніламідні реагують з пероксидом водню в присутності заліза (III) хлориду. Однак, тільки стрептоцид утворює при цьому характерне забарвлення, тому дана реакція широко застосовується для визначення стрептоциду в різних лікарських формах.

Методика: до 1 мл солянокислого витягу, одержаного за методикою попереднього дослідження, додають по 3-5 крапель розчинів гідрогену пероксиду і заліза (III) хлориду; з'являється червоне забарвлення і поступово утворюється бурий осад.

Кількісне визначення.

Для кількісного визначення лікарських засобів з групи сульфаніламідів використовують метод нітритометрії (визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу) (схема 3.4) [36, 43-49].

Для екстрагування сульфаніламідів з жирової основи, як і при ідентифікації, використовуємо здатність похідних сульфаніламідів розчинятись у розчинах розведених мінеральних кислот.



Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 30 мг сульфаніламіду, додають 1-2 мл хлороформу, 1 мл хлоридної кислоти розведеної, 5 мл води і перемішують до розчинення основи. Потім додають 0,2 г калію броміду, 2 краплі розчину тропеоліну 00, 1 краплю розчину метиленового синього і за температури 18-20 °С титрують 0,1 М розчином нітриту натрію (V_1), додаючи титрант спочатку по 0,2-0,3 мл за хвилину, а наприкінці титрування (за 0,1-0,2 мл до моменту еквівалентності) по 1-2 краплі за хвилину до переходу червоно-фіолетового забарвлення водного шару в блакитний.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину натрію нітриту відповідає 0,01722 г сульфаніламіду.

Вміст сульфаніламіду (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{NaNO}_2 \text{ осн. дослід.}} - V_{\text{NaNO}_2 \text{ контр. дослід.}}) \cdot K_{\text{NaNO}_2} \cdot T_{\text{NaNO}_2 / \text{сульф-амід}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{m_{\text{д/ан}}}, (s = 1)$$

де: $V_{\text{осн. дослід.}}$ – об'єм 0.1 М розчину нітриту натрію, витрачений на титрування наважки лікарської форми, мл

$V_{\text{контр. дослід.}}$ – об'єм 0.1 М розчину нітриту натрію, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл

T – титр 0.1 М розчину нітриту натрію за сульфаніламідом, г/мл

K – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину натрію нітриту;

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{\text{за проп.}}$ – маса супозиторію за прописом, г.

Розраховуємо теоретичний об'єм 0,1 М розчину натрію нітриту, необхідний для титрування сульфаніламіду в наважці:

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T_{\text{NaNO}_2 / \text{сульф-амід}}} = \frac{0,03}{0,01722} = 1,74 \text{ мл}$$

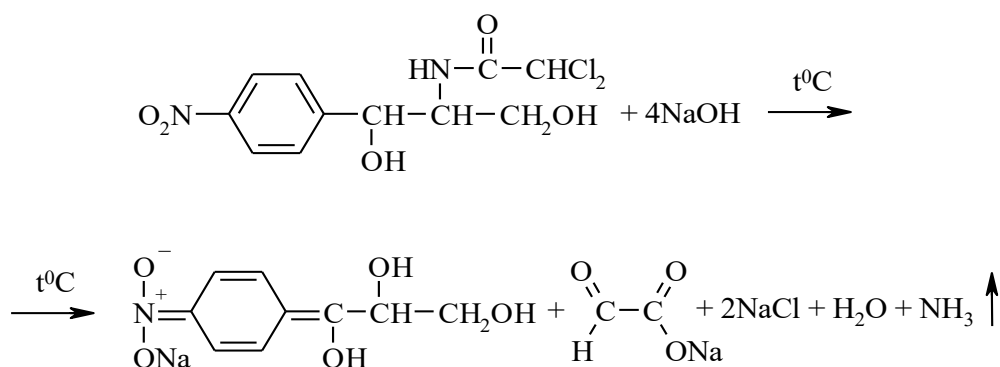
Для титрування доцільніше взяти піпетку на 2 мл.

3.4. Методи аналізу хлорамфеніколу

Ідентифікація.

Ідентифікацію хлорамфеніколу за нітрогрупою пропонуємо провести реакцією з водним розчином натрію гідроксиду, попередньо провівши екстракцію речовини з лікарської суміші етанолом, в якому не розчиняється фуразолідон, що має схожі властивості (схема 3.5) [36, 43, 50]:

Схема 3.5



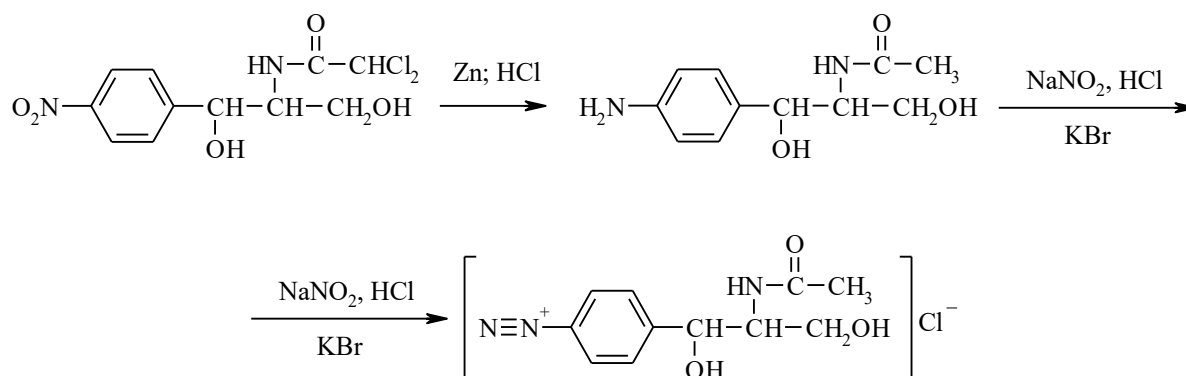
Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 10 мг хлорамфеніколу, додають 5 мл етанолу і нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують. Спиртовий фільтрат випарюють досуха, до сухого залишку додають 1-2 мл розчину гідроксиду натрію і обережно нагрівають до кипіння; з'являється жовте забарвлення, яке поступово переходить у червоно-оранжеве.

Хлорамфенікол, як похідне аміноспирту, утворює комплексні сполуки з солями двовалентної міді в лужному середовищі [36, 43, 50], однак для даної лікарської суміші ця реакція не може бути використана, оскільки цьому заважає борна кислота. Остання також може утворювати комплексні сполуки з деякими іонами металів.

Кількісне визначення.

Кількісний вміст хлорамфеніколу у лікарській суміші можна визначити методом нітритометрії після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи (схема 3.6) [36, 43, 50]:

Схема 3.6



Оскільки лікарська форма містить ще й сульфаніламід, то даним методом визначається сумарний вміст хлорамфеніколу і сульфаніламіду.

Для екстрагування стрептоциду та хлорамфеніколу з жирової основи використовуємо водні розчини кислот.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 30 мг хлорамфеніколу, додають 5 мл хлоридної кислоти розведеної, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи. Охолоджують, відфільтровують солянокислий витяг не допускаючи потрапляння жиру на фільтр. Екстрагування повторюють ще 2 рази використовуючи по 5 мл хлоридної кислоти розведеної, фільтрують через той же самий фільтр. До об'єднаного фільтрату додають 2 мл хлоридної кислоти концентрованої і 0,25 г цинкового пилу, нагрівають на водяній бані 15 хвилин. Суміш охолоджують і фільтрують. Колбу та фільтр промивають 40 мл води доєднуючи до основного фільтрату, додають 1 г калію броміду, 2 краплі розчину тропеоліну 00, 1 краплю розчину метиленового синього і за температури 18-20 °С титрують 0,1 М розчином нітриту натрію (V_2), додаючи титрант спочатку по 0,2-0,3 мл за хвилину, а наприкінці титрування (за 0,1-0,2

мл до моменту еквівалентності) по 1-2 краплі за хвилину до переходу червоно-фіолетового забарвлення в блакитний.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину натрію нітриту відповідає 0,03231 г хлорамфеніколу.

Кількість 0,1 М розчину нітриту натрію в мілілітрах, витрачене на титрування хлорамфеніколу вираховуємо за різницею об'ємів $V_2 - V_1$.

Вміст хлорамфеніколу (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(s) = \frac{[(V_{2NaNO_2} - V_{1NaNO_2})_{осн.досл.} - V_{NaNO_2 контр.досл.}] \cdot K_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2/хлорамфен.} \cdot m_{за проп.}}{m_{д/ан}}, (s = 1)$$

де: $V_{2 осн. досл.}$ – об'єм 0.1 М розчину натрію нітриту, витрачений на сумарне титрування сульфаніламідів і хлорамфеніколу в наважці лікарської форми, мл

$V_{1 осн. досл.}$ – об'єм 0.1 М розчину нітриту натрію, витрачений на титрування хлорамфеніколу у наважці лікарської форми, мл

$V_{контр. досл.}$ – об'єм 0.1 М розчину нітриту натрію, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл

T – титр 0.1 М розчину нітриту натрію за хлорамфеніколом, г/мл

K – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину натрію нітриту;

$m_{д/ан.}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{за проп.}$ – маса супозиторію за прописом, г.

Розраховуємо сумарний теоретичний об'єм 0,1 М розчину нітриту натрію, необхідний для титрування сульфаніламідів і хлорамфеніколу в наважці:

$$V_{теор.} = \frac{a}{T_{NaNO_2/сульф-амід}} + \frac{в}{T_{NaNO_2/хлорамфен.}} = \frac{0,03}{0,01722} + \frac{0,03}{0,03231} = 1,74 + 0,93 = 2,67 \text{ мл}$$

Для титрування доцільніше взяти піпетку на 5 мл.

Для кількісного визначення хлорамфеніколу у лікарській суміші можна адаптувати фармакопейну методику спектрофотометричного визначення, використовуючи як розчинник воду [46, 47].

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 10 мг хлорамфеніколу, додають 15 мл води, нагрівають на водяній бані до розплавлення

основи, охолоджують і фільтрують у мірну колбу ємністю 50.0 мл, не допускаючи потрапляння жиру на фільтр. Екстракцію повторюють ще 2 рази використовуючи по 15 мл води і фільтруючи через той же самий фільтр. Об'єднаний фільтрат доводять водою до 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 50.0 мл. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину (A) в максимумі за довжини хвилі 278 нм.

Вміст хлорамфеніколу (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{A \cdot V_{\text{мк1}} \cdot V_{\text{мк2}} \cdot m_{\text{за проп.}}}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot V_{\text{ніп.}} \cdot 100} = \frac{A \cdot 50,0 \cdot 50,0 \cdot m_{\text{за проп.}}}{297 \cdot m_{\text{д/ан.}} \cdot 5,0 \cdot 100} = \frac{A \cdot 25 \cdot m_{\text{за проп.}}}{297 \cdot m_{\text{д/ан.}}}$$

де: A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання, що дорівнює 297;

$V_{\text{мк1}}$ – перше розведення досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{ніп.}}$ – об'єм аліквоти досліджуваного розчину, мл

$V_{\text{мк2}}$ – друге розведення досліджуваного розчину, мл

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

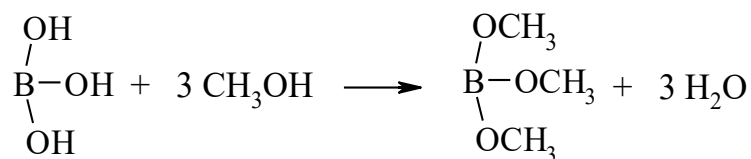
$m_{\text{за проп.}}$ – маса супозиторію за прописом, г.

3.5. Методи аналізу кислоти борної

Ідентифікація.

Для визначення борної кислоти використовуємо специфічну реакцію утворення борноетилового ефіру, який горить полум'ям з характерною зеленою облямівкою (схема 3.7) [36, 43-50]:

Схема 3.7



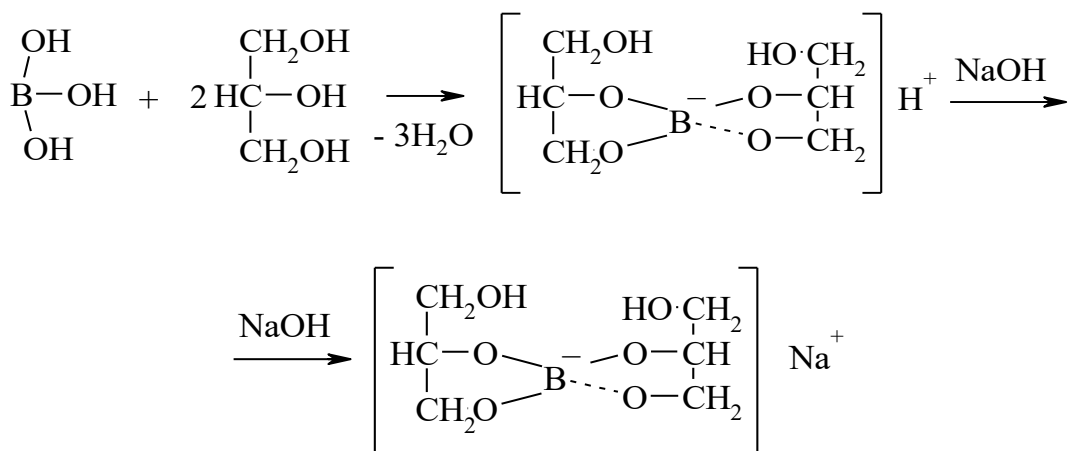
Екстракцію з огляду на властивості речовини проводимо етиловим спиртом, який у подальшому буде використаний як реагент для проведення реакції ідентифікації.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 10 мг кислоти борної, додають 5 мл етанолу і нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують. Спиртовий фільтрат підпалюють. При горінні спиртового розчину спостерігається полум'я з зеленою облямівкою.

Кількісне визначення.

Для кількісного визначення борної кислоти пропонуємо метод алкаліметрії використовуючи її властивість утворювати комплексну кислоту з гліцерином, яка, як більш сильна, кислота відтитровується розчином гідроксиду натрію в присутності індикатора фенолфталеїну (схема 3.8) [36, 43-50]:

Схема 3.8



Для виділення кислоти борної з лікарської суміші та жирової основи проводимо екстракцію водою, при цьому розчиняється і хлорамфенікол, який не заважає алкаліметричному визначенню, інші інгредієнти лікарської форми у воді не розчинні.

Методика: до наважки лікарської форми, еквівалентної 15 мг кислоти борної, додають 5 мл води, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи, охолоджують і фільтрують не допускаючи потрапляння жиру на

фільтр. Екстракцію повторюють ще 2 рази використовуючи по 5 мл води і фільтруючи через той же самий фільтр. До об'єднаного фільтрату додають 5 мл гліцерину, попередньо нейтралізованого за фенолфталеїном, і титрують 0,1 М розчином гідроксиду натрію до рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію відповідає 0,006183 г кислоти борної.

Вміст кислоти борної (X) в грамах розраховують за формулою:

$$X(\%) = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH/H}_3\text{BO}_3} \cdot m_{\text{за проп.}}}{m_{\text{д/ан}}}, (s = 1)$$

де: V – об'єм 0.1 М розчину гідроксиду натрію, витрачений на титрування наважки лікарської форми, мл

T – титр 0.1 М розчину гідроксиду натрію за борною кислотою, г/мл

K – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину гідроксиду натрію;

$m_{\text{д/ан.}}$ – маса наважки лікарської форми, г

$m_{\text{за проп.}}$ – маса супозиторію за прописом, г.

Розраховуємо теоретичний об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, необхідний для титрування кислоти борної в наважці:

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T_{\text{NaOH/H}_3\text{BO}_3}} = \frac{0,015}{0,006183} = 2,42 \text{ мл}$$

Для титрування доцільніше взяти піпетку на 5 мл.

Висновки до розділу III

1. За результатами аналізу розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів лікарської форми підібрано умови розділення лікарської суміші та виділення інгредієнтів з жирової основи для подальшого якісного і кількісного аналізу: для фуразолідону екстракцію проводили диметилформамідом та ацетоном, для сульфаніламідів – водними розчинами кислот, для хлорамфеніколу – водними розчинами кислот та етанолом, для кислоти борної – водою і етанолом.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації інгредієнтів лікарської форми:

- фуразолідону зі спиртовим розчином калію гідроксиду в середовищі диметилформаміду,
- сульфаніламід у за утворення азобарвника і основи Шифа,
- хлорамфеніколу з водним розчином натрію гідроксиду,
- борної кислоти за утворення борноетилового естеру.

3. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми:

- фуразолідону методами фотоколориметрії та спектрофотометрії,
- сульфаніламід у методом нітритометрії,
- хлорамфеніколу методами нітритометрії та спектрофотометрії,
- борної кислоти методом алкаліметрії.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено основні фармакологічні властивості, шляхи метаболізму фурадоніну, сульфаніламід, хлорамфеніколу і борної кислоти, що входять до складу вагінальних супозиторіїв.

2. Підібрано умови для розділення лікарської суміші та виділення фурадоніну, сульфаніламід, хлорамфеніколу і борної кислоти з жирової основи для ідентифікації та кількісного визначення.

3. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів вагінальних супозиторіїв хімічними методами при сумісній присутності.

4. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів вагінальних супозиторіїв хімічними та фізико-хімічними методами при сумісній присутності.

5. Запропоновані методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів вагінальних супозиторіїв після апробації та валідації можуть бути використані для аналізу багатокомпонентних лікарських форм, що містять фурадонін, сульфаніламід, хлорамфенікол і борну кислоту, у т.ч. при сумісній присутності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an under estimated clinical entity / G. S. Tansarli et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 32, № 8. P. 977–984.
2. Склярова В. О. Репродуктивне здоров'я жінок при їх паразитарному ураженні : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Львівський нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів, 2019. 347 с.
3. Кошмеринська А. М. Сучасне медикаментозне лікування запальних захворювань статевих шляхів, спричинених мікст-інфекцією. *Ліки України*. 2014. № 1 (18). С. 45–48.
4. Hainer B. L., Gibson M. V. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*. 2011. Vol. 83, № 7. P. 807–815.
5. 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.
6. Petersen E. E. Infections in Obstetrics and Gynecology: textbook and atlas. New York : Thieme, 2006. 260 p.
7. Вовк І. Б., Калюта А. О. Особливості клінічного перебігу хронічних запальних захворювань геніталій при патології шийки матки, асоційованій з папіломавірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку. *Онкологія*. 2007. Т. 9, № 3. С. 195–197.
8. Paladine H. L., Desai U. A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician*. 2018. Vol. 97, № 5. P. 321–329.
9. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard et al. *Intern. J. STD & AIDS*. 2011. Vol. 22, № 8. P. 421–429.
10. Kaambo E., Africa C. W. J. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *Afr. J. Reprod. Health*. 2017. Vol. 21, № 2. P. 108–118.
11. Comparison of the therapeutic effects of Garcin® and fluconazole on Candida vaginitis / F. Ebrahimi et al. *Singapore Med. J.* 2015. Vol. 56, № 10. P. 567–572.

12. Green K. A., Zarek S. M., Catherino W. H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104, № 6. P. 1351–1357.
13. Sobel J. D. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171, № 5. P. 1215–1220.
14. Должикова О. В. Експериментальне обґрунтування оптимізації лікування неспецифічних вагінітів комбінованими вагінальними супозиторіями з рослинними оліями: дис. ... д-ра фармацевт. наук : 14.03.05. Харків, 2020. 427 с.
15. Бардова К. О. Гарбасенко Н. В. Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в лікуванні. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.* 2012. № 2 (45). С. 112-116.
16. Anderson M. R., Klink K., Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004. Vol. 291, Iss. 11. P. 1368–1379.
17. Запорожан В. М., Цегельський М. Р., Рожковська Н. М. Акушерство і гінекологія : підручник : у 2 х т. Т. 1. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 472 с.
18. Haiduk A. Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. *Perinatology and reproductology: from research to practice.* 2021. № 1(3). P. 64-71.
19. Мельников С. М. Досвід лікування бактеріального вагінозу з включенням у схему терапії вагінального крему Клевасол. *Здоров'я жінки.* 2013. № 9. С. 116-119.
20. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis / J. Van Schalkwyk et al. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015. Vol. 37, № 3. P. 266–276.
21. Vaginitis and the problems of their treatment / I. Dovga et al. *Annals of Mechnikov's Institute.* 2022. № 2. P. 9–20.
22. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group / J. D. Sobel et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 4 (Pt.1). P. 1263–1268.

23. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial / R. S. McClelland et al. *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 1361–1368.

24. Бенюк В. О., Курченко А. І. Імуномодулюючі особливості сучасних пробіотичних препаратів. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 61–65.

25. Arnold J. J., Hehn L. E., Klein D. A. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93, № 7. P. 560–569.

26. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

27. Troy D. B. Beringer P. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 884–885.

28. Екстемпоральне виготовлення ліків: аналіз, проблеми, необхідність / М. Л. Сятиня та ін. *Фармація України. Т. 2. Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури*, 2015. 402 с.

29. Аптеки медичної академії. Рецептурні прописи для застосування в гінекології. URL: <https://ama.dp.ua/services/production/extemporal/p1/> (дата звернення: 05.12.2024).

30. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London : Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005. 325 p.

31. Furazolidone. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00614> (Date of access: 06.12.2024).

32. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 06.12.2024).

33. Furazolidone. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Furazolidone> (Date of access: 06.12.2024).

34. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 15. Київ, 2023. 1291 с.

35. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua> (дата звернення: 06.12.2024).

36. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І. С. Гриценко та ін. ; за . ред. І. С. Гриценка. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 552 с.

37. Sulfanilamide. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00259> (Date of access: 07.12.2024).

38. Sulfanilamide. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Sulfanilamide> (Date of access: 07.12.2024).

39. Chloramphenicol. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00446> (Date of access: 07.12.2024).

40. Chloramphenicol. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Chloramphenicol> (Date of access: 07.12.2024).

41. Boric acid. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11326> (Date of access: 07.12.2024).

42. Boric acid. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Boric_acid (Date of access: 07.12.2024).

43. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.

44. British Pharmacopoeia. The Stationery Office. London, 2020. 2223 p.

45. United State Pharmacopeia. 44-NF39. Strasbourg, 2021. 587 p.

46. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

47. European Pharmacopoeia. 10th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2019. 4370 p.

48. The Japanese Pharmacopoeia. 18 ed. Strasbourg, 2021. 2795 p.

49. The International Pharmacopoeia 11 ed. 2022. URL: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.1> (Date of access: 06.12.2024).

50. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. В. А. Георгіянц. Харків : НФаУ, Золоті сторінки, 2019. 568 с.