

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

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

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм20 (4,10)-03

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ангеліна ФЕНЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к. фарм. н., доцент Ірина КРИКЛИВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
кафедри біотехнології, к. фарм. н., доцент
Ольга КАЛЮЖНАЯ

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 8 рисунків, 3 таблиці, список літератури з 30 найменувань.

З метою розробки складу та технології овулей, в якості активних фармацевтичних інгредієнтів було обрано наступні субстанції – розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстракт кісточок грейпфруту природнього походження. В якості основи для овулей було обрано макроголову основу. Обґрунтовано технологію одержання овулей протигрибкової дії.

Ключові слова: вульвагінальний кандидоз, розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині, екстракт кісточок грейпфруту, гідрофільна основа, до складу якої входять Макрогол - 400 та 1500 (5:95), склад, технологія

ANNOTATION

Qualified work contains 41 pages, 8 figures, 3 tables, bibliography with 30 titles.

By analyzing the storage and technology of ovules, a new substance was isolated from the active pharmaceutical ingredients - sodium tetraborate 20% in glycerin and natural grapefruit seed extract. In the core of the ovule base, a macrohead base was collected. The technology of maintaining ovules has antifungal action.

Key words: vulvaginal candidiasis, sodium tetraborate 20% in glycerin, grapefruit seed extract, hydrophilic base, which includes Macrogol - 400 and 1500 (5:95), composition, technology

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури.....	7
1.1. Етіопатогенез вульвовагінального кандидоза. Стадії розвитку.....	7
1.2. Діагностика захворювання, ускладнення, лікування та профілактика.....	12
1.3. Хімічний склад та застосування в грейпфруту у медицині та фармації.....	15
Висновки до розділу 1.....	17
Розділ 2. Об'єкти та методи дослідження.....	18
2.1. Теоретичне обґрунтування вибору АФІ та лікарської форми.....	19
2.2. Об'єкти дослідження.....	20
2.3. Методи дослідження.....	23
Висновки до розділу 2.....	26
Розділ 3. Експериментальна частина.....	27
Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу овулей протигрибкової дії.....	27
3.1. Аналіз ринку лікарських препаратів протигрибкової дії.....	27
3.2. Теоретичне обґрунтування концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів.....	29
3.3. Експериментальне дослідження з вибору оптимальної основи та допоміжних речовин у складі овулей.....	30
3.4. Розробка та обґрунтування технології виробництва овулей.....	34
Висновки до розділу 3.....	40
Висновки.....	41
Список використаних джерел.....	42
Додатки.....	46

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ– активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ВВК – вульвовагінальний кандидоз

ДФУ – державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ВСТУП

Актуальність теми.

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) є актуальною проблемою в гінекології, оскільки кожна третя жінка в світі стикається з цією хворобою, яка викликається дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans* і проявляється свербінням, почервонінням, набряком статевих органів [12,28].

Лікування ВВК направлено на відновлення нормального балансу мікрофлори, місцевого імунітету. Сьогодні існує безліч препаратів для лікування цього захворювання (протигрибкові засоби на основі клотримазолу, натаміцину, ністатину, флуконазолу) [10,13]

Сьогодні існує безліч препаратів для лікування цих захворювань (протигрибкові засоби на основі клотримазолу, натаміцину, ністатину, флуконазолу і т.д.). Якщо захворювання має початкову стадію захворювання, і не призвело до ускладнень, терапія проводиться тільки місцевими препаратами. До таких можна віднести: креми, гелі, мазі, вагінальні таблетки, супозиторії вагінальні (песарії, овулі) [11,12].

При виборі лікарської форми для лікування наведеного вище захворювання найбільш раціональною лікарською формою, зручною при застосуванні та здатною забезпечувати максимальний терапевтичний ефект є овулі [21,26].

Тому, метою нашої роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології овулей протигрибкової дії.

Мета та завдання дослідження. Метою нашої роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології овулей протигрибкової дії. Для досягнення цієї мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- ✓ розглянути етіопатогенез вульвовагінального кандидозу, ускладнення. методи лікування та профілактику;
- ✓ проаналізувати літературні данні з питань сучасного стану основ для овулей;

- ✓ розробити оптимальний склад та раціональну технологію одержання овулей з розчином натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстрактом кісточок грейпфруту;
- ✓ скласти технологічну схему виробництва овулей.

Об'єкт дослідження. Овулі, активні фармацевтичні інгредієнти: розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині, екстракт кісточок грейпфруту, допоміжні речовини.

Предмет дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології вітчизняного лікарського засобу у формі овулей з розчином натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстрактом кісточок грейпфруту для лікування ВВК. Вибір допоміжних речовин та визначення потрібної концентрації, дослідження фізико-хімічних властивостей даної лікарської форми.

Методи дослідження. Розробка складу та технології овулей основана на використанні різноманітних сучасних фізико-хімічних, фармако- технологічних та математичних (статистична обробка результатів) досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та обирати найбільш раціональний склад і технологію лікарського засобу, що розробляється.

Апробація результатів дослідження і публікації. В збірнику наукових праць «Problems and achievements of modern biotechnology», була опублікована робота на тему «Prospects of creations ovules with anti-fungal action», де була доведена доцільність розробки овулей.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 41 сторінці та містить: вступ, 1 розділ – Огляд літератури, 2 розділ – Об'єкти та методи дослідження та 3 розділ – Експериментальна частина. В роботі представлені висновки до кожного розділу, висновки, список використаних джерел та додатки. Бібліографія включає 30 джерел літератури. Робота ілюстрована 3 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіопатогенез вульвовагінального кандидоза. Стадії розвитку

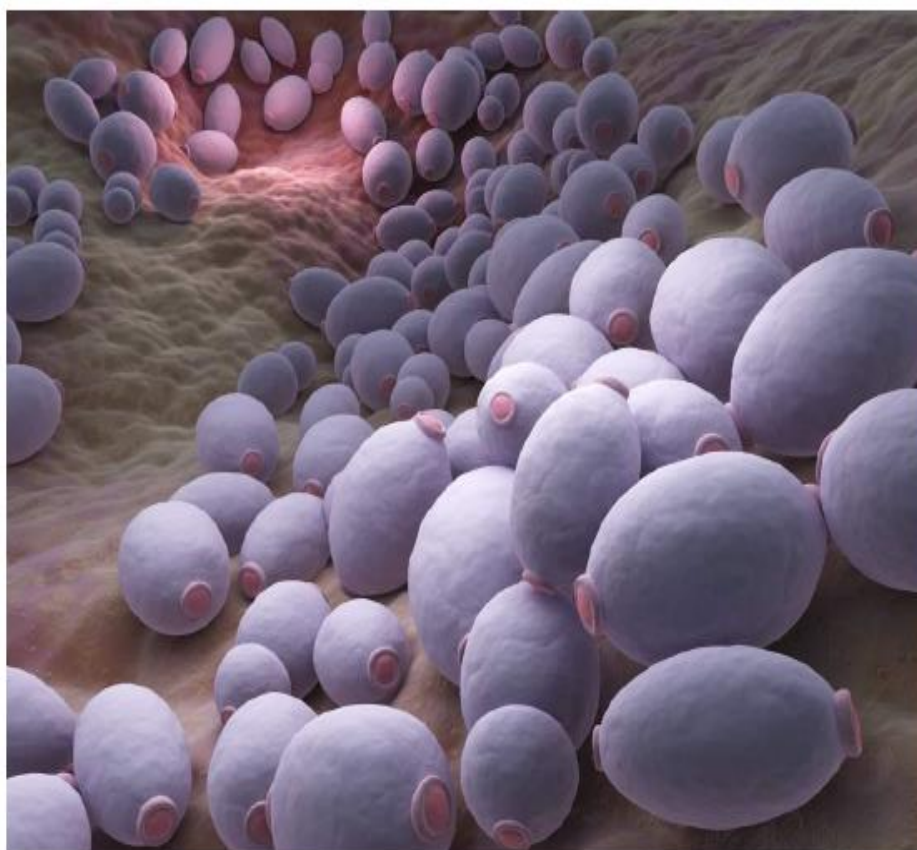


Рис. 1.1 Вульвовагінальний кандидоз

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) - інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, що викликається дріжджоподібними грибами роду *Candida*, воно становить 30-40% в структурі інфекційної патології нижнього відділу статевого тракту. За останні роки частота виявлення рецидивуючого ВВК (РВВК) зросла в 2 рази. Близько 138 млн жінок у всьому світі страждають на РВВК, що негативно впливає на якість їхнього життя. Разом з тим дотепер

немає істинних даних про поширеність ВВК у зв'язку з високим відсотком самолікування жінок, що призводить до збільшення кількості випадків рецидивів та розвитку лікарської стійкості до терапії, що проводиться [28,30].

Збудниками ВВК є гриби роду *Candida*, що належать до сімейства *Cryptococcaceae*. Гриби роду *Candida* диморфні, здатні утворювати бластоміцети, псевдоміцелій та міцелій. На сьогоднішній день вивчено близько 180 видів дріжджоподібних грибів, серед яких лідируючу позицію займає *Candida albicans* (70–90%) [27].

Так, дослідження L. Sherry та співавторів (2017) показало, що серед 212 обстежених пацієнток з ВВК *C. albicans* має місце у 71%, *C. glabrata* – у 15%, *C. dubliniensis* – у 6%, *C. parapsilosis* – у 3%. Інші 5% склали *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* та *C. Guilliermondii* [28].

Гриби роду *Candida* відносяться до умовно-патогенної мікрофлори, що виявляється як у навколишньому середовищі, так і на поверхні шкірних покривів та слизових оболонках здорової людини (порожнина рота, кишечник, піхва). ВВК не відноситься до інфекцій, які передаються половим шляхом. Водночас не виключено можливості виникнення кандидозного баланопоститу у чоловіків - статевих партнерів жінок з ВВК. *Candida spp.* властивий тропізм до тканин, багатим на глікоген, зокрема до слизової піхви. При зниженні захисних сил організму можливе підвищення адгезивних властивостей грибів із прикріпленням їх до клітин епітелію піхви, колонізацією слизової оболонки та розвитком запальної реакції. Зазвичай ВВК торкається лише поверхневих шарів епітелію піхви без проникнення збудника в глибші шари слизової оболонки. Тільки в окремих випадках долається епітеліальний бар'єр, і відбувається інвазія інфекції в підлягаючі тканини з гематогенною дисемінацією інфекції. У той же час тривала персистенція та розмноження грибів усередині епітеліальних клітин певною мірою захищають від впливу лікарських засобів та є причиною недостатньої ефективності лікування [1].

До факторів, що сприяють розвитку ВВК, відносяться:

- тривалий, безконтрольний прийом антибіотиків, пероральних контрацептивів, кортикостероїдів та цитостатиків;
- променева терапія;
- порушення обміну речовин (ожиріння, гіперглікемія, гіпо- та диспротеїнемія) та функціонування ендокринної системи.;
- тривале використання внутрішньо маткового контрацептиву;
- дисбактеріоз на тлі хронічних захворювань ШКТ;
- імунодефіцитні стани на тлі інфекційних (туберкульозу, СНІДу), гематологічних, онкологічних захворювань.
- вікові фактори;
- «виснажливі» захворювання (алкоголізм, опіки, стреси, цироз печінки, анемія, дисбіоз та ін.);
- стан після пересадки органів та тканин;
- хірургічні втручання, травми, переломи;
- гіпо- та авітамінози;
- вірусні, бактеріальні та протозойні інфекції, туберкульоз (мікст-інфекції);
- «фізіологічні» імунодефіцитні стани, включаючи вагітність;
- генетичну схильність (Ріс-протикандидозний фактор) [1,27].

На особливу увагу заслуговує ВВК у вагітних, що зустрічається в 30-40% спостережень, зумовлений гіперестрогенією з накопиченням глікогену в епітеліальних клітинах, імуносупресорною дією високого рівня прогестерону [30].

В останні роки особлива увага приділяється вивченню факторів вірулентності та патогенності грибів роду *Candida*:

- адгезивів, що зумовлюють прикріплення їх до клітин епітелію;
- кислотних протеаз та фосфоліпаз, що забезпечують пошкодження клітинних оболонок та проникнення гриба всередину клітини;

- можливості перетворення грибів у форму гіфів (фенотипова зміна);
- здатність формувати біоплівки [10].

Особливість біоплівки *C. albicans* - наявність позаклітинного матриксу, що складається з глікопротеїдів (55%), вуглеводів (25%), ліпідів (15%) та нуклеїнових кислот (5%). Полісахариди складають значну частину позаклітинного матриксу, включаючи глюкозу, маннозу, рамнозу і N-ацетилглюкозамін, проте найбільша фракція в основному містить манноглюкан. Матрикс біоплівки розглядається як позаклітинний ферментативний елемент, що активно гідролізує біополімери, забезпечуючи виживання *C. albicans* [28,30].

Матрікс біоплівки є бар'єром для проникнення лікарських засобів у клітину мікроорганізму. На думку ряду авторів, основним полісахаридом матриксу, що визначає розвиток резистентності до антибіотиків, є глюкан. Е. Фох та співавт. (2014) встановили, що додавання глюконази, що розщеплює глюкан, призводить до підвищення чутливості біоплівок до антимікотичних препаратів азолового ряду, а додавання екзогенних β 1,3-глюканів, навпаки, підвищує толерантність до азолів. На сьогоднішній день знайдено два регулятори синтезу компонентів матриксу біоплівки *C. albicans*: гени *Rlm1* та *Zap1* [30].

Таким чином, більш глибоке вивчення механізму вірулентності та резистентності грибкової інфекції дозволить переосмислити певною мірою патогенез захворювання та визначити оптимальну терапію [1,16].

Симптоми

Існують об'єктивні та суб'єктивні ознаки:

- подразнення слизової статевих органів;
- печіння в області піхви;
- болючість під час та після статевого акту або сечовипускання;
- білі сирні виділення у великій кількості;

- кислий запах [1,27].

Також з'являється бажання «охолодити» слизисті, доторкнутися до статевих органів, щоб угамувати свербіж. При ретельному огляді можна побачити почервоніння, локальний набряк. Набір симптомів та ступінь їхньої виразності в кожному конкретному випадку можуть відрізнятися [30].

Види та стадії розвитку вагінального кандидозу

Крім найбільш поширеного збудника *Candida albicans* існують кілька інших видів: *glabrata* (вона характерна для резистентних випадків або тривалого перебігу) та *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis* (найчастіше вони зустрічаються у пацієнтів з низьким імунітетом). Всі перелічені типи набагато стійкіші до протигрибкових препаратів, ніж *albicans* [28,30].

Стадії розвитку приблизно однакові всім видів:

1. Інкубаційний період: гриби починають розмножуватися, але пацієнт відчувається добре.
2. На початковій стадії *Candida* проникає в епітелій та долає бар'єри слизової оболонки.
3. В активну фазу симптоми стають явними та значно впливають на повсякденне життя.
4. Якщо гостра течія не була вчасно зупинена лікуванням, вона переходить у хронічну форму, яка характеризується періодичними рецидивами.

Класифікують хворобу і за поширеністю запалення:

- вагініт: до процесу залучено тільки піхву;
- вульвовагініт: уражені і зовнішні статеві органи, і піхва;
- цервіцит: інфекція піднімається до шийки матки [1,30].

1.2. Діагностика захворювання, ускладнення, лікування та профілактика

Обстеження проводиться декількома способами, що доповнюють один одного.

Огляд статевих органів

Під час огляду в гінекологічному кріслі лікар може виявити:

- почервоніння та набряклість слизової оболонки піхви
- білий наліт
- характерні виділення
- ерозії та тріщини.

Додатково фахівець може призначити УЗД органів малого тазу та кольпоскопію – детальне дослідження тканин піхви та шийки матки під збільшенням [10,11].

Лабораторні дослідження

Можуть призначити такі види аналізів:

✓ посів вагінального відділення з визначенням чутливості до лікарських препаратів - це надійний спосіб діагностувати не тільки захворювання як таке, але і вид збудника.

✓ мазок та флороценоз (молекулярно – біологічний метод діагностики уrogenітальних інфекцій) дають оцінку супутнім грибам мікрофлори.

✓ кров на антитіла беруть у разі підозри на системні інфекції, спричинені *Candida*.

✓ біохімію крові беруть із метою перевірки рівня глюкози.

✓ аналіз мікрофлори кишечника проводиться у разі затяжному перебігу захворювання.

Лікар також може порекомендувати перевіритись партнеру, щоб унеможливити повторне зараження від нього [1,10].

Ускладнення

За відсутності адекватного лікування молочниця перетворюється на хронічну форму, що проявляється у частих симптоматичних повторях (загостреннях), постійному нездужанні. У поодиноких і тяжких випадках, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом, *Candida* проникає в кров та внутрішні органи, викликаючи системні інфекції, такі як кандидемія [28].

Молочниця також здатна впливати на розвиток плода, тому в період вагітності жінці важливо стежити за своїм здоров'ям, щоб уникнути передчасних пологів, мимовільних абортів. Під час годування груддю патогенна мікрофлора може передаватися дитині [30].

Перелічені ускладнення майже завжди супроводжуються психологічним дискомфортом: тривогою, депресією та стресом.

Лікування

Призначаючи медикаменти, фахівець орієнтується на дані анамнезу та клінічну картину. Для лікування використовуються як таблетки, так і вагінальні супозиторії. Зникнення симптомів молочниці найшвидше досягається при місцевому застосуванні медикаментів. Іноді лікар додає до терапії крем або мазь для полегшення стану [10].

Таблетки застосовують при затяжних або рецидивуючих формах кандидозу. Вони діють системно, тобто на весь організм. Супозиторії забезпечують високу концентрацію протигрибкового препарату у місці запалення, АФІ не проникають у системний кровоток у значних кількостях, що знижує ризик побічних ефектів [11].

Завдання і таблеток, і супозиоріїв – зняти запалення, зупинити свербіж, а головне – усунути причину захворювання: клітинну мембрану гриба. Це призводить до порушення функції клітини, а потім та її загибелі. Споживання пробіотиків, таких як йогурти з лактобацилами, може сприяти відновленню мікрофлори, але не замінює основного лікування [10,11].

У деяких випадках гінекологи призначають фізіотерапію на додаток до основного лікування. Вона корисна завдяки покращенню кровообігу та стимулюванню відновлення уражених тканин. Наприклад, ультразвук або низькочастотне лазерне опромінення мають виражену протизапальну дію, а магнітотерапія або електрофорез покращують проникнення лікарських препаратів у вогнище інфекції. Слід пам'ятати, що народні методи лікування – трави, водні розчини – допустимо використовувати лише після консультації з лікарем, оскільки вони можуть вимити корисну мікрофлору та посилити перебіг хвороби [10,11].

Профілактика

Основні заходи для запобігання як первинних епізодів, так і їх рецидивів включають:

1. дотримання особистої гігієни.
2. контроль за хронічними захворюваннями.
3. регулярне спостереження у гінеколога (один раз на рік).
4. мінімізація стресів.

Не рекомендується приймати протигрибкові таблетки як профілактику, оскільки *Candida* з часом виробляє стійкість до препаратів [10].

Прогнози залежить від перебігу хвороби. При гострому кандидозі симптоми зазвичай зникають протягом кількох днів. Хронічний важче піддається лікуванню, проте правильна стратегія терапії допоможе зменшити кількість рецидивів [16].

1.3. Хімічний склад та застосування в грейпфруту у медицині та фармації

Грейпфрут відноситься до роду цитрусових (лат. *Citrus paradisi* Macf) а помпельмус гроно видний. Грейпфрут є вічнозеленим деревом з крупними, овальними листями, тупими або загостреними; квітами в кистях по 3-20 або одиночними в пазухах листя; плодами до 15 см у діаметрі понад 1см. Дерево характеризується компактною, добре обслисненою кроною [17,21].

Цвіте у травні. Плоди дозрівають у листопаді – грудні. Ягодоподібні плескаті кулясті плоди грейпфрута мають жовте забарвлення, в основному з насінням; мають характерний кислувато – гіркий смак [17,21].

Плоди поодинокі або в гронах, з соковитою крупнозернистою запашною м'якоттю жовтого або сірувато-зеленого, іноді рожевого кольору. Грейпфрут вирощують в субтропічних районах. В дикому стані дерево невідомо [17,21].

Шкірка становить 30-40% маси плода; м'якоть плода містить 4-7% цукрів, 1,5-2,5% ефірної олії, вітаміни Р, С, В1, флавоновий глікозид з гірким смаком нарингін, що накопичується переважно в плівках, а також неогеспердин. В екзокарпії є пектин, ефірна олія, флавоноїди [19].

За хімічним складом у числовому вираженні плоди містять 100 г їстівного продукту: білок – 0,7-0,9г; жир – 0,2-0,5 г; вуглеводи – 9,8 – 10,6 г; клітковину – 0,3-0,5г; мінеральні речовини – натрій – 2,0 мг, калій – 181,0мг, кальцій – 2,0-20,0 мг, залізо – 0,25-0,30 мг; фосфор – 15,0- 17,0 мг, магній – 6,0 мг; лимонну кислоту – 5,3 г; (β-каротин - 0,02 г; тіамін - 0,037-0,053 мг; рибофлавін - 0,031-0,045 мг; піридоксин - 0,045 мг, нікотинамід - 0,23-0,30 мг; аскорбінову кислоту - 45,0 мг(в шкірці) показники дещо нижчі [17].

Калорійність 100г м'якоті – 30-40 ккал. Насіння грейпфруту містять флавоноїди (нарірутин, кверцетин, геспердин, рутин, апігенін, кемпферол та ін.), каротіноїди, лимоноїди (лимонін, глікозиди лимоноїдів). Гіркі компоненти насіння грейпфруту – це нарингін, лимонін та номілін [17,19].

Листя грейпфрута містять до 0,9% аскорбінової кислоти. Встановлена висока антибіотична активність екстракту з насіння [21].

Плоди грейпфруту мають антисклеротичну та тонізуючу властивість, збуджують апетит, покращують травлення, підвищують діурез. Їх рекомендують вживати в дієтичному харчуванні, при гіпокінезії, авітамінозах, при деяких захворюваннях шлунково-кишкового тракту, після виснажливих інфекційних захворювань і операцій, при фізичній та розумовій перевтомі, у разі хронічних інтоксикацій, гіпертонії та утратного уролітіазу, при підвищеній температурі тіла та після перенесеного інфаркту міокарда. Свіжі плоди ефективні при авітамінозі С. Свіжий сік вживають у середину. Не можна застосовувати свіжий сік при значному підвищенні кислотності шлункового соку [19].

Екстракт насіння грейпфрута отримують шляхом подрібнення насіння грейпфруту та м'якоті без соку (пульпи та білої мембрани), а потім екстрагуванням гліцерином. Екстракт має корисні антиокислювальні властивості завдяки здатності пов'язувати вільні радикали перекису. Протимікробна дія витяжки з грейпфруту ймовірно заснована на пошкодженні клітинної стінки та цитоплазмової оболонки, а також стримувати синтез амінокислот. Результати досліджень вказують на високу активність цього екстракту до різних аеробних та анаеробних бактерій [19,21].

Також екстракт насіння грейпфруту може застосовуватися при лікуванні захворювань, спричинених грибами роду кандіда, які показують значну чутливість до нього [17].

Враховуючи його високу протигрибкову активність, він може бути застосований при лікуванні захворювань, спричинених грибами роду кандіда [17,19,21].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено вивчення літературних джерел стосовно актуальності проблеми вульвовагінального кандидозу. Наведена стисла характеристика етіопатогенезу захворювання, методів та принципів його терапії.

2. Показана важлива роль застосування препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування даної патології. Наведено опис грейпфруту (*Citrus paradise*) і екстракту, який одержують з його кісточок та запропоновано його у якості активного фармацевтичного інгредієнту у складі фармацевтичної композиції.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Теоретичне обґрунтування вибору АФІ та лікарської форми

Вульвовагінальний кандидоз зустрічається у 85% жінок репродуктивного віку і негативно впливає на якість життя жінки – сильний свербіж, рясні творожисті виділення з піхви та порушення сечовипускання. Для лікування ВВК застосовують – протигрибкові препарати. Гриби роду Кандіда проявляють стійку десенсибілізацію до пероральних препаратів, тому якщо немає ускладнень і масового ураження, то вагінальні супозиторії(овулі, песарії) – найкраще рішення для лікування [26,28,30].

Одним із ключових чинників, що впливає на патологічний процес є використання АФІ не тільки синтетичного походження, але й засобів рослинного походження. Методологічною та науковою основою створення таких лікарських засобів є наявність в них біологічно активних речовин (БАР), що сприяє підсиленню фармакологічної дії синтетичних АФІ [21].

На основі вищевикладеного, актуальним є дослідження, пов'язані з вибором допоміжних речовин для розробки складу та технології овулей комбінованого складу.

Тому, ми обрали такі АФІ – розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстракт кісточок грейпфруту. Тетраборат натрію знищує продукти життєдіяльності грибків, не дає можливості розвиватися, створюючи в піхві лужне середовище. За рахунок цього усуваються неприємні прояви кандидозу і нормалізується мікрофлора. При застосуванні натрію тетраборату пацієнту потрібно зробити саморобний тампон, просочити його засобом і вставити у піхву [].

Ми вважаємо, що використання саморобних тампонів займає певний час та її виготовлення їх в домашніх умовах ставить питання про їх стерильність.

Тому, застосування овулей для лікування даного захворювання є оптимальним. Вони діють швидше ніж будь які пероральні препарати за рахунок накопичення високої концентрації АФІ безпосередньо в запальних вогнищах і клінічні прояви молочниці зникають після однократного використання препарату. До переваг овулей можна також віднести – низьку кратність застосування, можливість використання з препаратами інших фармакологічних груп та незначний перелік протипоказань [21].

Також, для лікування ВБК нами був використаний екстракт кісточок грейпфруту, який надає згубний вплив і на хвороботворні бактерії, мікроби, віруси, мікроорганізми, в тому числі паразити і грибки. Біофлаваноїди і гліцезиди, що входять до складу екстракту, впливають таким чином, що клітини вірусів, грибів та бактерій вже не можуть сприймати амінокислоти, які служать їм харчуванням і гинуть. Знову ж таки, на відміну від синтетичних протигрибкових препаратів, він не викликає звикання, не є токсичним, не дає побічних ефектів типу алергії і знищення корисної мікрофлори, у наслідок чого не порушується чутлива мікрофлора піхви [17,19,21].

2.2. Об'єкти дослідження

Натрію тетраборат в гліцерині 20%

Випускається у формі розчину для зовнішнього застосування. Рідина жовтуватого кольору у флаконах з темного скла. Ємність 30, 50мл. Активним компонентом виступає речовина з ідентичною назвою – натрію тетраборат, допоміжним компонентом є гліцерин. Засіб призначений виключно для зовнішнього застосування на шкірному покриві та слизових оболонках. Має виражену антисептичну, антибактеріальну, дезінфікуючу властивості. Активний проти грам-позитивних, грам-негативних бактерій, знищує продукти життєдіяльності грибків. Завдяки цим властивостям на слизовій утворюється середовище, що несприятливе для розмноження дріжджових грибків, які не можуть прикріпитися до стінок і через проміжок часу гинуть [4,9]

Водорозчинний рідкий екстракт насіння грейпфруту

Екстракт кісточок грейпфруту жовтого кольору, кислувато- гіркий на смак. Він має приємний запах цитрусових плодів. Екстракт грейпфрутових кісточок отримують з висушених кісточок і мембран м'якоті грейпфрута. Гліцеринові екстракти є витяжкою АФІ з сировини на гліцерині. Гліцерин є триатомним спиртом, який не має запаху, представляє собою в'язку, прозору і безбарвну рідину. Виробник фірма «Solaray» (США). Екстракт кісточок грейпфрута – це унікальний продукт природнього походження, який застосовується для боротьби з вірусними, грибковими та бактеріальними інфекціями та ефективний у їх профілактиці та лікуванні [15,17].

Склад: рибофлавін, аскорбінова кислота, дубильні речовини, флавоноїди, мікроелементи (кальцій, залізо, марганець, калій, цинк, натрій, фосфор). Введення у лікувальні засоби : 0,5-2% [17,19,21].

Допоміжні речовини

Допоміжні речовини, які були застосовані при розробці овулей представлено в таблиці 2.1

Назва	Характеристика
Макрогол - 400	Безбарвна, прозора рідина з характерним запахом. Гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, гліцерином, 95%спиртом у будь-яких співвідношеннях; з іншими макроголами у всіх співвідношеннях змішується (у сплаві). Не змішується з ефіром. Його густина 1,11-1,14 г/см ³ при 25°С. 5% водний розчин має рН 5,0- 7,5(визначається поцентіометрично). Макрогол - 400 являється продуктом полімерізації окису етилену або продуктом поліконденсації етиленгліколю. Він застосовується як компонент основи як для МЛФ так і для супозиторіїв [5,20].
Макрогол - 1500	Воскоподібна густа маса яка має колір від білого до сірого. Легко розчиняється у воді, спирті 95%, в ацетоні, метанолі, хлороформі; мало розчинна в ефірі; з іншими макроголами у всіх співвідношеннях змішується (у

	сплаві). Нерозчинна у жирах, рослинних та мінеральних оліях. Температура твердіння 44-48°C. рН 5% водного розчину знаходиться в межах 4,5- 7,5(визначають потенціометрично). Застосовується як компонент основи як для МЛФ так і для супозиторіїв [5,20].
Макрогол – 4000 та 6000	Це білі віскоподібні або парафін подібні маси. Легко розчинні у воді та метиленхлориді. Практично нерозчинні у етанолі 96%, жирних оліях, мінеральних оліях. Густина 1,080; гідроксильне число 80. Температура твердіння 53-59°C. Вони застосовуються як компоненти основи для супозиторіїв та медичних олівців [5,20].
Проксанол 268	Білі схожі на віск сипкі гранули. Розчинні у воді, хлороформі та 96% спирті. Одержують взаємодією пропілену оксиду з пропіленгліколем. До продукту реакції додають етилен оксид для отримання блоків кополімерів. Є не токсичною речовиною. Застосовують як компонент супозиторних основ [5,20].
Пропіленгліколь	Безбарвна, прозора, густа рідина з солодкуватим смаком. Розчинний у воді, спирті етиловому та бензиловому. Погано розчиняється у етері, бензолі та зовсім не

	розчиняється у жирних оліях. Двохатомний спирт аліфатичного ряду. Є гігроскопічною речовиною. Застосовується як розчинник нерозчинних у воді діючих речовин, сприяє їх всмоктуванню [5,20].
Вода очищена	Безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0-7,0 (потенціометричн) [5,20].

Всі допоміжні речовини, які були використані при розробці овулей задовольняли вимогам відповідної НД та ДФУ [3].

2.3. Методи дослідження

Для проведення контролю якості препарату, який був розроблений у формі овулей ми дотримувались методичних рекомендацій. Наведених у ДФУ 1 видання, розділ «Лікарські засоби для ректального та вагінального застосування», с.495, 502 та ДФУ, доповнення 1, с.245 [3].

Опис- ДФУ доп.1, с.245 [3].

Середня маса - ДФУ, 1 видання, розділ 2.9.5, с.157 [3].

Однорідність маси - ДФУ, 2001 п.2.9.5, с.157 [3].

Ступінь розчинення - ДФУ, 1 вид, п. 2.9.3, с.153 [3].

Визначення рН - ДФУ, 1 вид, п. 2.2.3, с.171 [3].

Вивчення структурно- механічних властивостей

Дослідження реологічних показників основи та розроблених зразків овулей вивчали на ротаційному віскозиметрі «MYR VR 3000 (Viscotech, Іспанія) з коаксіальними циліндрами за методикою ДФУ (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Експеримент проводили при температурі $(37 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. За результатами вимірювання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_r) [3].

Антифунгальна активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар («метод колодязів»). В якості тест-культур грибів-дріжджоподібний гриб роду *Candida* – *Candida albicans* ATCC 885-653. При проведенні дослідів використовували дводобові суспензії культур грибів у фізіологічному розчині. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин в 1мл поживного середовища [3].

Осмотичні властивості модельних зразків вивчали методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього наважку зразка поміщали на целофанову плівку у циліндр діаметром 50 мм (попередньо зважений). Цей циліндр з модельним зразком поміщали у інший циліндр діаметром 70 мм із водою очищеною 100 мл, так щоб плівка торкалася поверхні води. Через певні проміжки часу визначали масу внутрішнього циліндру. Кількість адсорбованої вологи встановлювали як приріст у масі [3].

Статистична обробка результатів дослідження – ДФУ, дод.1, п.5.3. [3]

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Охарактеризовані активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, які були використані для обґрунтування складу овулей з розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстракт кісточок грейпфруту для лікування вульвовагінальних кандидозів.

2. Запропоновані і описані методи досліджень, які застосовуються при розробці оптимального складу та раціональної технології овулей та контролю їх якості.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ ОВУЛЕЙ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ

3.1. Аналіз ринку лікарських препаратів протигрибкової дії

Нами був проведений аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів протигрибкової дії. На основі проведеного аналізу було встановлено співвідношення між лікарськими засобами імпортного і вітчизняного виробництва, яке становить 65,8% : 34,2% [4,9]. Результати представлені на рисунку 3.1.

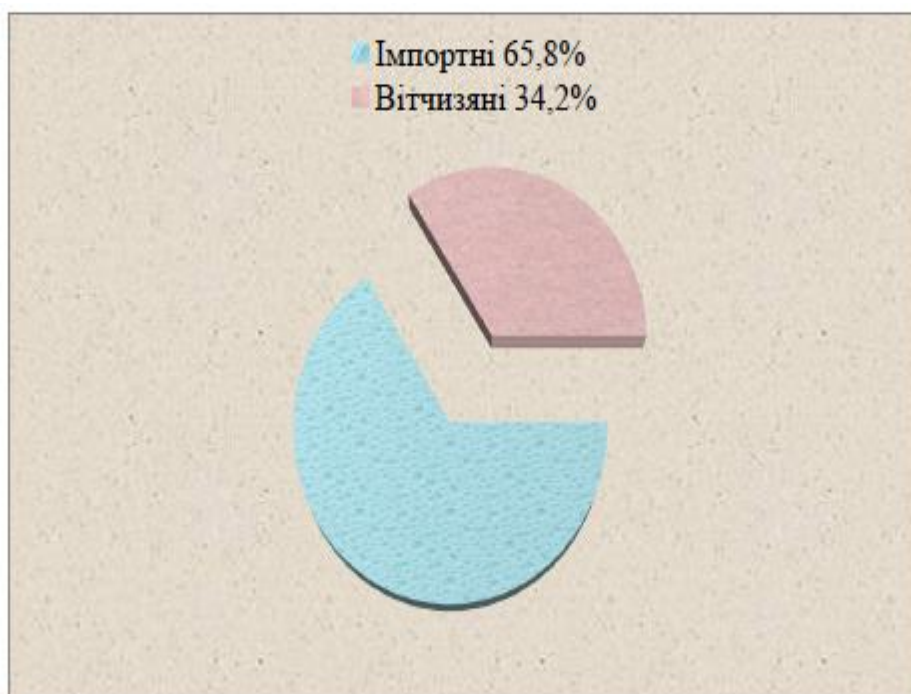


Рис. 3.1 Діаграма аналізу лікарських засобів протигрибкової дії

Домінуючі позиції серед вітчизняних виробників за кількість торгових найменувань займають такі підприємства України:

1 – АТ «Лекхім – Харків», яке випускає такі препарати – Хінофуцин, Еконазол, Евколек, Повидон та «Сперко-Україна» і препарати – Міналгін, Гравагін, Кетодін [4,9].

2– ВАТ «Монфарм» і препарати його випуску – Сінтоміцин та Метронідазол [4,9].

Далі ідуть такі виробники, як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп» [4,9].

Основними закордонними виробниками даної групи лікарських препаратів є Індія, Франція, Угорщина, Туреччина, Румунія, Чехія та Єгипет [4,9].

Далі, нами був проведений аналіз даної групи препаратів за формою випуску і результати дослідження наступні – рідкі (розчини для ін'єкцій – 8,5%), тверді лікарські форми, серед яких найбільша частина ЛЗ капсули – 31%, таблетки – 25,7%, спреї – 1,8% та м'які лікарські засоби – 25,9%, а саме супозиторії – 15,8%, креми – 5,5%, мазі – 2,8%, песарії – 1,8% [4,9]. Результати дослідження приведені на рисунку 3.2.

Проведений аналіз свідчить, що дана група препаратів представлена синтетичними лікарськими засобами – 100%, а комбіновані препарати, які б містили в своєму складі як синтетичні так і комбіновані відсутні. До того ж на ринку відсутні препарати у формі овулей [4,9].

Тому створення нового вітчизняного ЛП у формі овулей комбінованого складу (розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстракт грейпфруту є актуальним з точки зору медицини та фармації [].

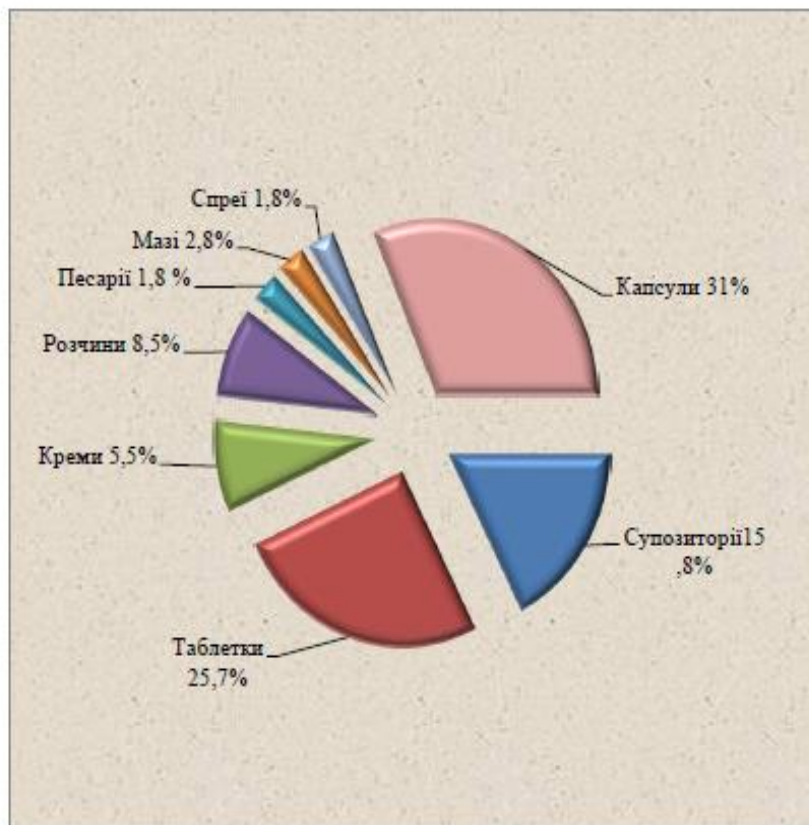


Рис. 3.2 Діаграма асортименту лікарських засобів протигрибкової дії

3.2. Теоретичне обґрунтування концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів

Кількість АФІ було обрано на підставі літературних даних для забезпечення необхідного фармакологічного ефекту і складає – розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині – 0,5мл, екстракт кісточок грейпфрута – 0,5мл [4,9, 17,21].

3.3. Експериментальне дослідження з вибору оптимальної основи та допоміжних речовин у складі овулей

Важливим компонентом, який є носієм АФІ овулей є основа. Основа для овулей завдяки своїм фізико-хімічним властивостям чинить вирішальний вплив на біодоступність АФІ. Враховуюче те, що при такому захворюванні як ВВК є виділення з піхви, тому нами для досліджень були обрані саме гідрофільні основи, які володіють гарною осмотичною активністю [14,22].

Одним з першочергових медико - біологічних вимог для ЛЗ у формі овулей є відсутність місцево подразнювальної дії, при застосування. Тому, нами була вивчена осмотична активність гідрофільних основ [14,22]. Дані представлені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Склад модельних зразків основ

№ Зразка	Кількість компонентів основи, %	
1	Проксанол 268	42%
	Пропіленгліколь	35%
	Макрогол -400	23%
2	Макрогол- 6000	60%
	Макрогол -1500	20%
	Макрогол -400	20%
3	Макрогол -1500	95%
	Макрогол -400	5%
4	Макрогол -1500	70%
	Макрогол -400	30%

Осмотичну активність визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Методика приведена у 2 розділі кваліфікаційної роботи. Результати дослідження представлені на рисунку 3.3.

З рисунку 3.3 можна бачити, що зразки гідрофільних основ для овулей проявляють високий показник осмотичної активності який для них і характерний. Найбільша осмотична активність у основи № 3- 360, № 1- 180, № 2 – 270, № 4 – 290.

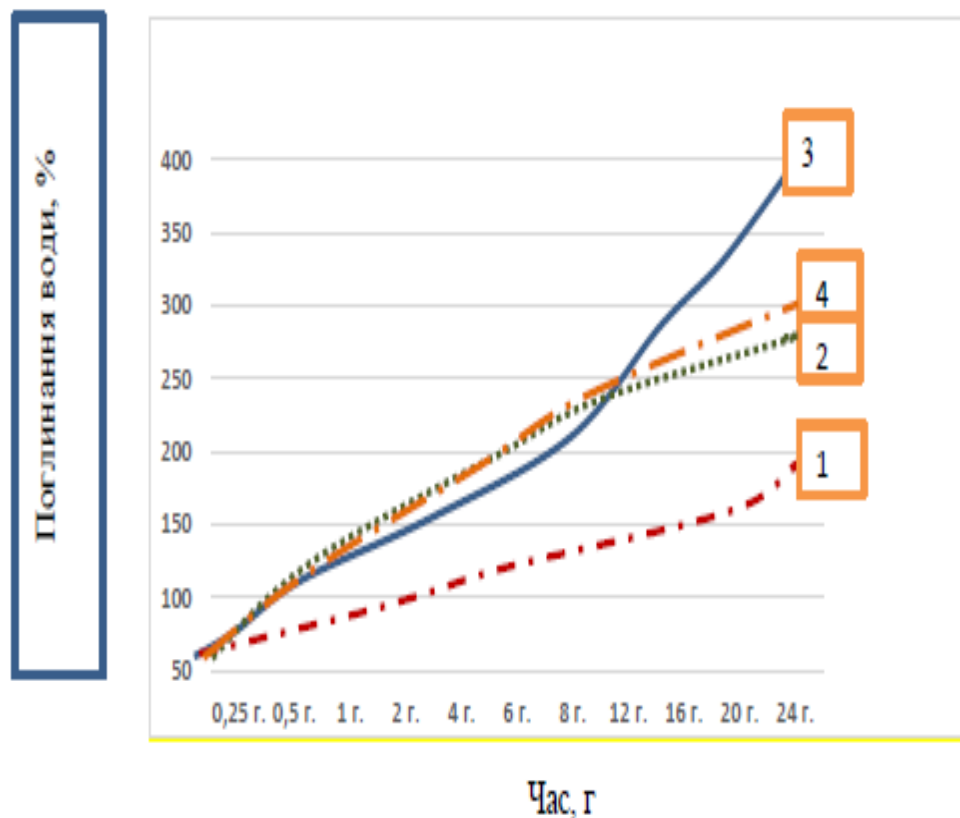


Рис. 3.3 Осмотична активність гідрофільних основ

Дослідження протигрибкової активності зразків проводили методом дифузії в агар, за методикою описаною в 2 розділі. Результати досліджень представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Протигрибкова активність зразків овулей на різних основах з постійним
вмістом АФІ

№	Гідрофільна основа		АФІ	Діаметр затримки роста <i>Candida</i> <i>albicans</i> , мм
1	Проксанол 268	42%	Розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині -,5мл, Екстракт кісточок грейпфруту – 0,5мл	22,4±0,11
	Пропіленгліколь	35%		
	Макрогол -400	23%		
2	Макрогол- 6000	60%		25,5±0,35
	Макрогол -1500	20%		
	Макрогол -400	20%		
3	Макрогол -1500	95%		31,0±0,22
	Макрогол -400	5%		
4	Макрогол -1500	70%		27,8±0,03
	Макрогол -400	30%		

З даних таблиці 3.2 видно, що результати протигрибкової активності досліджуваних зразків по діаметру зони затримки росту *Candida albicans* показали овулі на гідрофільній основі - зразок № 3 (Макрогол – 1500, Макрогол -400, 95: 5). Тому, нами для подальших досліджень були обрано зразок № 3.

При розробці овулей для лікування ВВК специфічним показником є їх осмотична активність [14,22].

Тому, наступним етапом нашої роботи було вивчення осмотичної активності овулей з постійним вмістом АФІ на обраній гідрофільній основі № 3. Методика діалізу крізь напівпроникну мембрану наведена в розділі 2. Результати наведені на рисунку 3.4.

Як видно з рисунку 3.4, загальна кількість адсорбованої води склала 280% за 8 годин. Враховуємо те, що такому захворюванню як ВВК притаманні рясні виділення з піхви, а вологий та близький до нейтрального стан піхви сприятиме подальшому збільшенню мікроорганізмів. Тому, осмотичні властивості овулей (280%) будуть впливати на лікувальний процес і не призведуть для порушення шару слизової оболонки піхви.

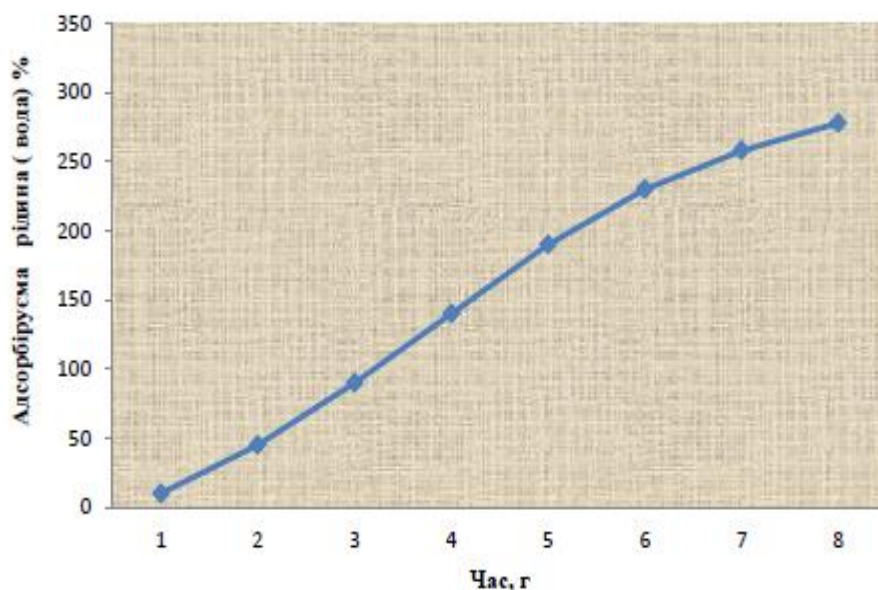


Рис. 3.4 Кінетика адсорбції води очищеної від часу діалізу овулей з АФІ

На підставі проведених досліджень розроблено оптимальний склад овулей:

Натрію тетраборату 20% в гліцерині – 0,5 мл

Екстракт кісточок грейпфруту – 05 мл

Макрогол – 1500: Макрогол -400, як (95:5) до маси 3,0 г

3.4. Розробка та обґрунтування технології виробництва овулей

Від технології виготовлення овулей залежать їх якісні показники, стабільність і терапевтичний ефект. Тому, при розробці нових ЛПІ приділяють достатньо уваги розробці оптимальній технології [8,21].

Визначення оптимальної температури, при якій повинен проводитись технологічний процес було здійснено на підставі проведених реологічних досліджень. Методика наведена и описана у 2 розділі. Результати приведені на рисунку 3.5

Маса для овулей при температурі 45 ° С вже починає підплавлятися, а вже при температурі 55° С структурна в'язкість значно знижується і маса стає рідкою. На рисунку можна побачити петлі гістерезису у всіх зразках і це свідчить, що система яка досліджується має тиксотропні властивості. Проведене дослідження довело, що з підвищенням температури площа петель гістерезису стає меншою [8,18].

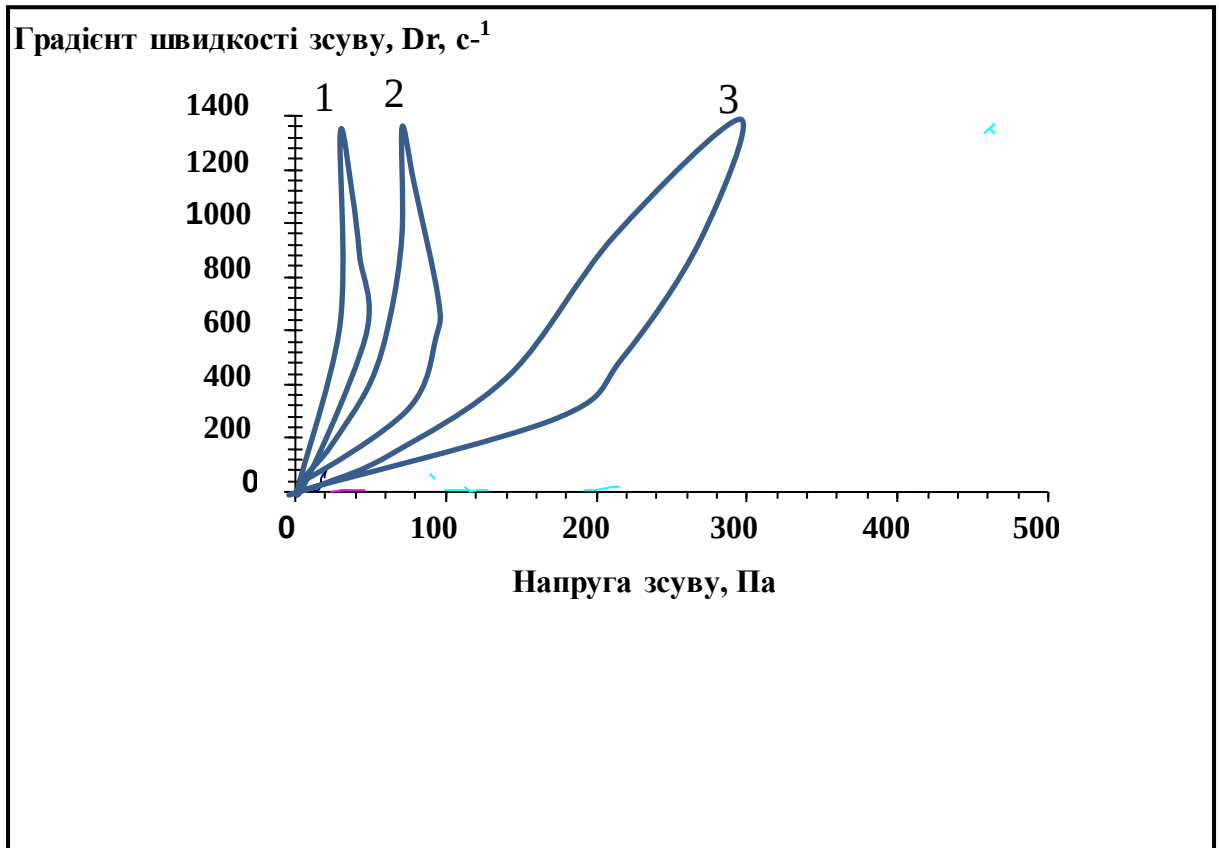


Рис. 3.5 Реограми маси для овулей при різних температурах (1-55° C, 2- 50° C, 3- 45°C).

Результати проведених досліджень показують що можна встановити оптимальний режим температури при одержанні овулей

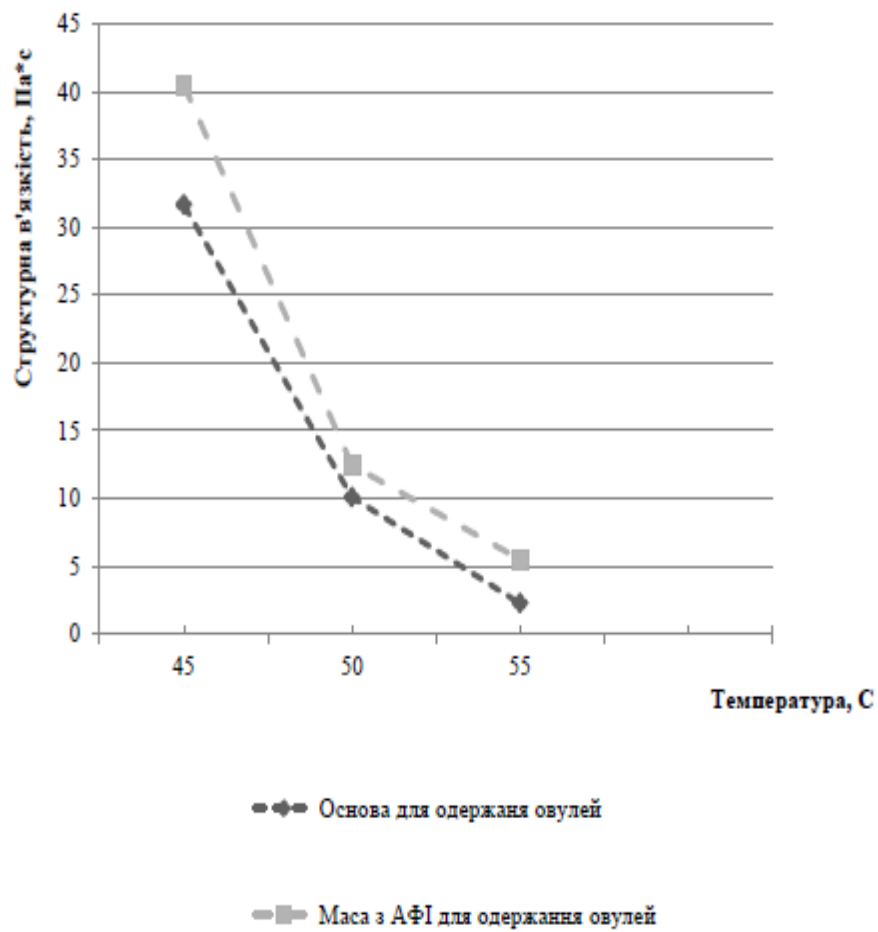


Рис. 3.6 Залежність структурної в'язкості маси для одержання овулей і основи

Тому, можна зробити такий висновок, що стадії 3,4 та 5 потрібно проводити при температурі 45-50 °С, а стадію 1 проводити при температурі 55°С.

Технологічна схема промислового виробництва овулей приведена на рисунку 3.7

Технологія виробництва овулей

Стадія 1 Приготування основи	Необхідну кількість Макроголу - 400 та Макроголу - 1500 завантажують в реактор. У рубашку реактора подають гарячу воду і при перемішуванні суміш підігрівають до 55°C. Процес проводять до розплавлення Макроголу -1500 (55 °C).
Стадія 2 Приготування концентрату АФІ	Необхідну кількість розчину натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстракт кісточок грейпфруту змішують в реакторі з мішалкою. Концентрат передають на стадію 3.
Стадія 3 Введення АФІ в основу	В основу зі стадії 1 в реакторі при температурі 45°C вводять концентрат речовин, що передають зі стадії 2. Перемішують до однорідної маси.
Стадія 4 Гомогенізація	Суміш в реакторі гомогенізують протягом 10 хвилин при температурі 45-50°C під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом діючих речовин у всіх шарах маси за допомогою насосу та по системі трубопроводів масу передають на стадію виливання овулей.

Стадія 5 Виливання овулей	Виливання овулей здійснюється на автоматичній лінії. З бункера автомата за допомогою дозуючого насоса розрахована доза розливається в сформовані чарунки. На протязі всього часу роботи автоматичної лінії періодично контролювали масу овулей. Заповненні чарунки охолоджують в холодильній камері при температурі 16°C до повного затвердіння овулей і подальшого розрізання контурної стрічки по 10 шт. Далі овулі передають на наступну стадію 6.
Стадія 6 Упаковка овулей в пачки	Овулі по 10 штук пакують в пачки разом із листком – вкладишем.
Стадія 7 Упаковка пачок в коробки	На пакувальному столі пачки пакують в групову упаковку (ящики, гофрокороба) та клеять групову етикетку.

Технологічна схема виробництва овулей

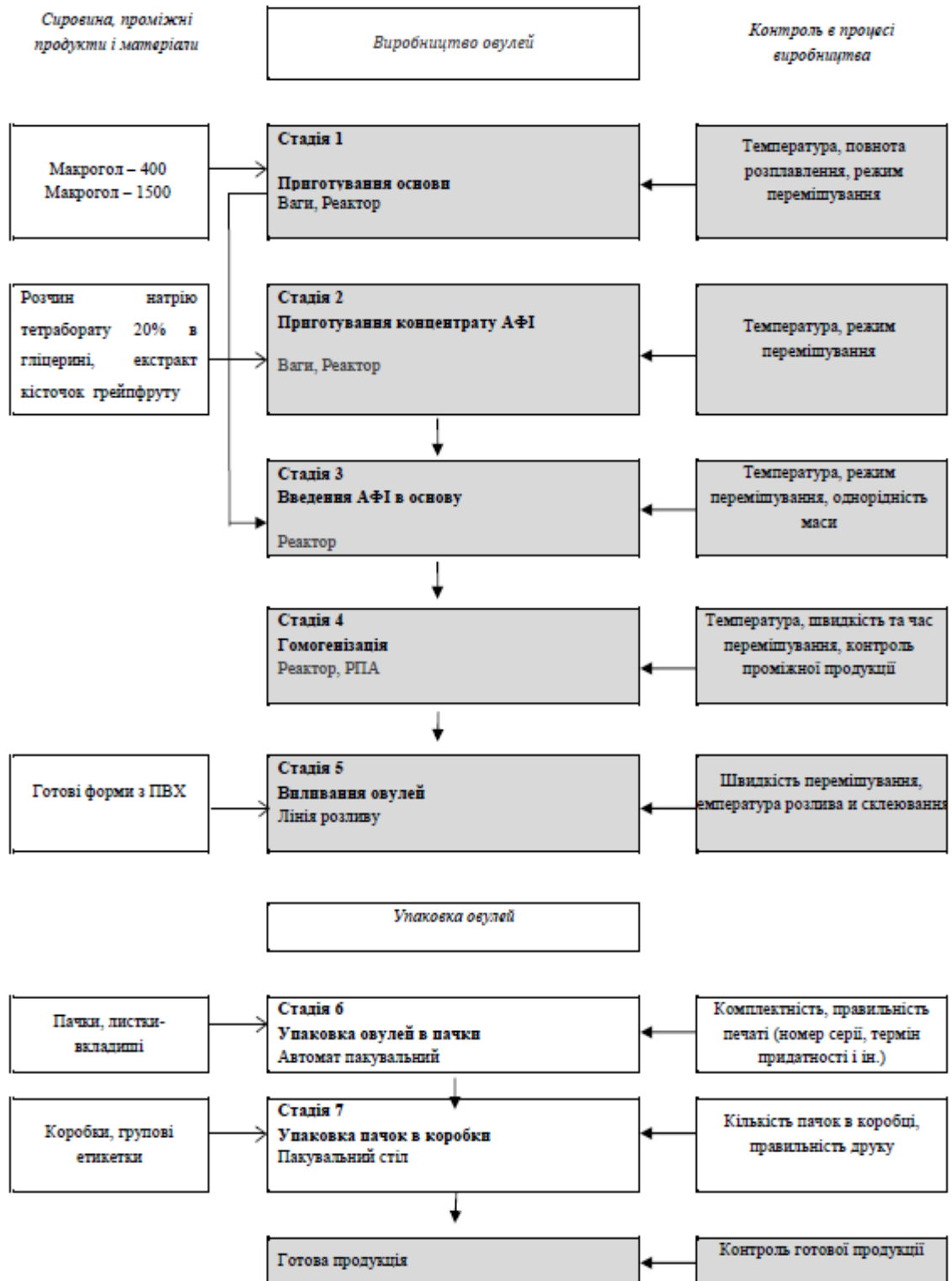


Рис. 3.7 Технологічна схема виробництва овулей

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено експериментальні дослідження з розробки оптимального складу та технології овулей для лікування вульвовагінального кандидозу.
2. На підставі проведено аналізу ринку фармацевтичних препаратів протигрибкової дії було встановлено співвідношення між лікарськими препаратами імпорного і вітчизняного виробництва, як 65,8% до 34,2%.
3. За результатами проведених фармако-технологічних та мікробіологічних досліджень як оптимальну основу для овулей обрали гідрофільну основу на основі Макроголів 400 та 1500 у співвідношенні 5:95.
4. Дослідженням осмотичної активності овулей було встановлено, що розроблені овулі мають достатні осмотичні властивості, щоб зменшити виділення, які притаманні ВВК.

ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано лікарський засіб у формі овулей для лікування ВВК.
2. На підставі фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних досліджень розроблено склад овулей з розчином натрію тетраборату 20% в гліцерині та екстрактом кісточок грейпфруту. Експериментально обґрунтовано склад основи для одержання овулей – гідрофільна основа із вмістом Макроголів 1500 та 400- 95:5.
3. За результатами проведених мікробіологічних досліджень то осмотичної активності обґрунтовано склад овулей: розчин натрію тетраборату 20% в гліцерині – 0,5мл, екстракт кісточок грейпфруту – 05 мл, Макрогол – 1500: Макрогол –400, як (95:5) до маси 3,0 г
4. Визначення залежності структурно – механічних показників основи та маси для одержання овулей в залежності від температури дало можливість обрати оптимальний температурний режим введення технологічного процесу – приготування основи для овулей та передача її по трубопроводу – 55°C, введення АФІ а основу, гомогенізація маси та розлив – 45–50°C.
5. Розроблено технологію одержання овулей протигрибкової дії та складено технологічну схему виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бардова Є. А. Вульвовагінальний кандидоз, особливості течіння і корекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 6(103). С. 12-14.
2. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 63-68.
3. Державна фармакопея України : у 3 т. Т. 1. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2025).
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
6. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 8–15.
7. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
8. Зайченко В. С., Рубан О. А., Гербіна Н. А., Маслій Ю. С. Обґрунтування технології виготовлення супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам». *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 26-28 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 78–79.
9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <http://www.compendium.com.ua/uk> (дата звернення: 15.01.2025).

10. Кондратюк В. К., Дзись Н. П., Баранецька І. О., Горбань Н. Є. Вульвовагінальний кандидоз – клінічна оцінка нових можливостей терапії. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015. № 25. С. 146–148.
11. Коновалова Т. С., Степаненко В. І. Кандидозний вульво-вагініт і кандидоз кишечника – спільні аспекти такореляційний взаємозв'язок. *Український Журнал дерматології, венерології, косметології*. 2003. № 4. С. 83–94.
12. Фармацевтична композиція у формі геля для лікування вагінальних кандидозів : пат. 136729 Україна. № u 201903161 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 27.08.2019, Бюл. № 16.
13. Фармацевтична композиція у формі геля для лікування вагінальних кандидозів: пат. 123685 Україна. № a201903162 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 12.05.2021, Бюл. № 19.
14. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактор їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1. С. 35–38.
15. Основи фармакогнозії та фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута. 2015. 456 с.
16. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / за ред. Н. М. Кононенко. Харків : НФаУ, 2021. 453 с.
17. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
18. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2-х ч./ В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид. перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
19. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

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

21. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С. 4–11.

22. Ярних Т. Г., Толочко К. В., Чушенко В. М. Супозиторні основи: вивчення асортименту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Вип. XXIII, № 4. С. 79–80.

23. Araj G. F., Asmar R. G., Avedissian A. Z. Candida pro-files and antifungal resistance evolution over in Lebanon. *J Infect Dev Ctries*. 2015. Vol. 9. P. 997– 1003.

24. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A. Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther*. 2001. Vol. 23(8). P. 1296–1310.

25. Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. G. Pappas et al. *Clin. Infectious Diseases*. 2009. № 48. P. 503-535.

26. Fenenko A. S., Kryklyva I. O., Sichkar A. A. Prospects of creating ovules with anti-fungal action. *Problems and achievements of modern biotechnology* : materials of the V international scientific practical online conference, Kharkiv, March 28, 2025. Kharkiv : National University of Pharmacy, 2025. P. 21.

27. The colonization with Candida species is more harmful in second trimester of pregnancy / I. Holzer et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. Vol. 295(4). P. 891-895.

28. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) / O. Leroy et al. *Crit. Care Med*. 2009. Vol. 37(5). P. 1612-1618.

29. 2018 European (IUSTI/WHO International Union against sexually

transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard et al. *Int J STD AIDS*. Vol. 29(13). P. 1258-1272.

30. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin. Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P. 95-105.

ДОДАТКИ