

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: "РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВАГІНАЛЬНИХ
СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ"**

Виконала: здобувачка вищої освіти Фм21(4,6з)дво-01а
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійної програми Фармація
Марина Сергіївна ЕЛЬ БАЯР

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів, д.фарм.н.,
професор Віта ГРИЦЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної технології, стандартизації
та сертифікації ліків ІПКСФ, д.фарм.н.,
професор Олег ШПИЧАК

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 2 таблиці, 10 рисунків, список використаних джерел з 37 найменувань.

З метою розробки складу та технології вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань в якості діючих інгредієнтів було обрано екстракт деревію та ефірну олію чебрецю. Згідно з реалізованими дослідженнями розроблено склад і запропоновано технологію виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування запальних гінекологічних захворювань.

Ключові слова: супозиторії, технологія, екстракт деревію, ефірна олія чебрецю.

ANNOTATION

Qualification work contains 45 pages, 2 tables, 10 figures, bibliography of 37 titles.

In order to develop the composition and technology of vaginal suppositories for the therapy of inflammatory gynecological diseases, yarrow extract and thyme essential oil were chosen as active ingredients. According to the implemented studies, the composition and technology of production of vaginal suppositories for the treatment of inflammatory gynecological diseases were developed.

Key words: suppositories, technology, yarrow extract, thyme essential oil.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. НАПРЯМИ РОЗВИТКУ І ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	7
1.1. Особливі риси розвитку запальних гінекологічних захворювань.....	7
1.2. Терапія запальних гінекологічних захворювань	13
1.3. Застосування фармакологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини в лікуванні гінекологічних захворювань.....	16
Висновки до розділу 1	20
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
Об'єкти досліджень.....	21
Методи досліджень.....	22
Висновки до розділу 2.....	23
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	24
3.1. Обґрунтування введення діючих речовин.....	24
3.2. Розгляд ринку лікарських препаратів, що виявляють антисептичну і протимікробну дію і застосовуються в терапії запальних гінекологічних захворювань.....	34
3.3. Дослідження антимікробної активності екстракту деревію та вибір концентрації діючих речовин	36
3.4. Технологічні ознаки виробництва супозиторіїв	38
3.5. Дослідження рН вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань	43
Висновки до розділу 3.....	44
Висновки.....	45
Список літературних джерел.....	46

ВСТУП

Актуальність теми. Запальні захворювання органів малого тазу – це гострі або хронічні інфекції статевих шляхів, спричинені висхідними аеробними та анаеробними мікроорганізмами. Більшість випадків (85%) спричинені збудниками, що передаються статевим шляхом.

Симптоми та ознаки запальних гінекологічних захворювань сильно відрізняються, починаючи від безсимптомних і закінчуючи серйозними симптомами, що ускладнює ідентифікацію. Тазовий біль є найпоширенішим симптомом, починаючи від легкого у деяких пацієнтів до раптового болю в нижній частині живота.

Запальні гінекологічні захворювання суттєво впливають на репродуктивне здоров'я жінок, часто призводячи до передчасних пологів, безпліддя та хронічного тазового болю.

Сукупність знань про фактори ризику запальних захворювань органів малого тазу, етіологічні аспекти та патофізіологічні шляхи є важливими кроками на шляху успішного подолання проблеми.

Виходячи з даних обставин проводиться активний пошук нових лікарських препаратів для місцевої терапії запальних гінекологічних хвороб, зокрема у формі супозиторіїв.

Неодмінним є той факт, що введення лікарських засобів вагінальним шляхом має ряд суттєвих переваг:

- висока інтенсивність проникнення;
- безпосередній вплив на збудників захворювання активних речовин;
- зменшена кількість побічних ефектів;
- швидкість фармакологічної дії.

Лікарські рослини є універсальними, ефективними і безпечними засобами при застосуванні їх у гінекологічній практиці. Фітотерапія також

стає незамінною, коли гостро постає питання нешкідливості для плода при тривалому лікуванні.

Також препарати на рослинній основі виявляють комплексну дію і можуть бути використані сукупно у схемах лікування. До того ж, всією палітрою лікувальних речовин володіють ефірні олії, які також активно використовуються для фармакологічної допомоги при гінекологічних захворюваннях запального характеру.

Отже, виходячи з вищезазначеного вкрай актуальним постає завдання з розробки складу лікарського засобу для терапії запальних гінекологічних захворювань у формі вагінальних супозиторіїв.

Мета і завдання дослідження – розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань. Для втілення зазначеної мети обов'язковим було виконання наступних завдань:

- проведення аналізу джерел літератури в цілях визначення актуальності розробки складу супозиторіїв для лікування запальних гінекологічних хвороб;
- здійснити розгляд асортименту фармацевтичних засобів, які вживаються в терапії жіночих захворювань, що репрезентовані на фармацевтичному ринку України;
- обрати активні та допоміжні фармацевтичні речовини з метою використання їх у запропонованій лікарській формі;
- дослідити антимікробну активність екстракту деревію та обрати концентрацію діючих речовин;
- розробити склад і технологію виробництва супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань;
- визначити рН розроблених супозиторіїв.

Об'єкти дослідження – супозиторії, до складу яких додаються екстракт деревію, ефірна олія чебрецю, супозиторна основа і допоміжні речовини.

Предмет дослідження – розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань.

Методи дослідження. Для вирішення викладених завдань були вживані фармако-технологічні та фізико-хімічні методи досліджень.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота об'ємом 45 сторінок складається зі вступу, 3 розділів, в тому числі 2 таблиць, 10 рисунків і висновків. Список літератури складає 37 джерел.

РОЗДІЛ 1

НАПРЯМИ РОЗВИТКУ І ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1. Особливі риси розвитку запальних гінекологічних захворювань

Запальні захворювання жіночих статевих органів – це одна з найпоширеніших нозологічних одиниць у гінекології, яка призводить до хронічних процесів, є причиною безпліддя, позаматкових вагітностей, тазових болів, що спричиняють страждання і навіть інвалідність жінок репродуктивного віку.

Частота хворих із запаленням геніталій становить 65% гінекологічних хворих, які звертаються до лікаря, 80% становлять жінки до 25 років, з них 75% - жінки після пологів. Відзначене в усіх країнах світу зростання гінекологічних запальних захворювань є наслідком зростаючої міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки молоді, рівня соціального та культурного життя населення.

Запальні захворювання геніталій поділяються на :

- специфічні
- неспецифічні

До неспецифічних відносяться запальні процеси, зумовлені інфекційними збудниками, а саме стрептококами, стафілококами, кишковою паличкою. На даний час клінічного значення набула група умовно-патогенних збудників, анаеробна і аеробна флора [19, 21].

До специфічних запалень геніталій відносяться запальні захворювання, викликані трихомонадами, гонококами, вірусами, хламідіями і туберкульозною паличкою.

Однак слід зазначити, що в даний час запальні процеси геніталій нерідко викликаються мікробними асоціаціями різних мікроорганізмів.

Умовно патогенні мікроорганізми стають збудниками запальних захворювань в умовах підвищеної вірулентності мікробів і зниженої імунологічної системи організму жінки.

Запальні захворювання статевих органів хламідійної інфекції у підлітків становить 16% (15-19 років), до 30 років – 60%.

Подібно до багатьох облигатних внутрішньоклітинних паразитів, хламідії здатні змінити нормальні захисні механізми.

Мікоплазма, уреоплазма, як правило, також є причиною запальних захворювань статевих органів у групі молодих жінок (до 20 років).

У віковій групі старше 30 років перше місце серед збудників гінекологічних запальних захворювань займають анаеробні організми.

У виникненні запальних захворювань статевих органів важливу роль відіграє нормальна флора піхви. У піхві здорової жінки мешкає велика кількість мікроорганізмів, а саме:

1) паличкоподібна флора лактобацил, що підтримує кисле середовище і володіє в зв'язку з цим бактерицидними властивостями по відношенню до патогенної флори коринібактерій;

2) кокова флора: анаеробні і аеробні коки, гемолітичні стрептококи.

Рідше зустрічаються клебсієли, кишкова паличка, а також гриби типу Кандидів. Анаеробна і аеробна флора представлена в мікрофлорі піхви в однаковій кількості. Наявність патогенної флори не є ознакою запального процесу при відсутності запальної реакції [23].

У мікрофлорі піхви дівчаток пубертатного періоду переважають стафілококи, дифтеріїди, бактеріїди, невелика кількість лактобактерій. Після менопаузи переважають анаеробні пептострептококи і бактеріїди, відзначається зменшення кількості лактобактерій і зміщення РН в лужну сторону.

Недостатня кількість естрогенів у дівчаток і постменопаузальному періоді впливає на вміст мікрофлори піхви, що відноситься до ендогенного фактора. До ендогенних факторів, що впливають на флору піхви, відноситься

також хімічний і термічний вплив при спринцюваннях і застосуванні контрацептивів.

Перешкодою для проникнення патогенних мікроорганізмів є фізіологічні захисні бар'єри, які змінюються протягом менструального циклу, після пологів.

До них відносяться:

- змикання статевої щілини;
- здатність піхви до самоочищення;
- вплив естрогенів на піхвовий епітелій;
- наявність лізоциму в цервікальному каналі, антитіл до кишкової палички, гонококів, сальмонел;
- в матці захисну функцію виконує ендометрій, специфічні властивості якого перешкоджають проникненню мікроорганізмів під час менструації;
- наявність неспецифічного імунітету [26].

Естрогени підсилюють процеси десквамації епітелію (вивільняється велика кількість глікогену, який за допомогою ферментів піхви перетворюється на молочну кислоту, сприяють самоочищенню і створенню кислого середовища).

Шляхи зараження

- Основний шлях зараження – статевий. Проникнення чужорідних агентів у верхні статеві шляхи відбувається за допомогою сперматозоїдів, трихомонад.

Доведено здатність аеробних і анаеробних бактерій, хламідій, мікоплазм прикріплюватися до сперматозоїдів і потрапляти в геніталії.

При зниженні рН піхви феномен прилипання збільшується.

Фактори, що сприяють інфікуванню верхніх відділів статевої сфери та виникненню запальних захворювань:

- внутрішньоматкові маніпуляції – зондування, гістероскопії, діагностика порожнини матки;
- переривання вагітності;
- ускладнення перебігу вагітності, кесарів розтин;
- екстрагенітальні та ендокринні захворювання, що сприяють ослабленню імунологічного статусу жінки;
- використання внутрішньоматкових спіралей (ВМС) негативно впливає на розвиток запальних захворювань [27, 28].

Частота виникнення запалень на тлі ВМС за даними різних авторів коливається від 14 до 30% після 2 років носіння спіралі. Також відзначено, що у 16-19-річних дівчат тазові інфекції при використанні внутрішньоматкових контрацептивів виникають в 10 разів частіше, ніж у 39-40-річних жінок.

Контрацептивна дія внутрішньоматкових спіралей:

- приймає участь у зміні характеру внутрішньоматкового середовища, що негативно впливає на проходження сперматозоїдів і сприяє утворенню в порожнині матки «біологічної піни», що містить нитки фібрину, фагоцити і ферменти;
- стимулює утворення простагландинів в порожнині матки, що викликає запалення і постійне скорочення матки. Електронна мікроскопія ендометрію у носійок внутрішньоматкових спіралей виявляє запальні зміни в його поверхневих відділах. Відомий також «фітильний» ефект ниток внутрішньоматкових спіралей, що сприяють персистуючому поширенню захворювання та високому ступеню інтоксикації.

Після проникнення інфекції відбувається спазм артеріол. Це універсальний феномен і розглядається як захисна реакція організму, пов'язана з вивільненням катехоламінів.

Далі відбувається розширення мікроциркуляторного русла з підвищенням проникності стінок для рідкої частини крові і білків.

Це пов'язано з активацією протеолітичних ферментів і гіалуронідази. Роль пускового механізму виконують біологічно активні речовини – гістаміни, серотоніни, продукти розпаду ДНК і РНК, гіалуронідаза, простагландини [29, 30].

Важлива роль належить гістаміну, який змінює кровотік, полегшує проходження речовин через судинну стінку. Надлишок кінінів посилює стаз ферментних елементів, підвищує судинну проникність.

Внаслідок цього в черевній порожнині накопичується ексудат. Ексудація рідини призводить до зміни об'єму циркулюючої плазми, підвищення гематокриту. Це сприяє порушенню в'язкості та тягучості крові, посиленню агрегації тромбоцитів, розвитку синдрому з відкладенням фібрину.

До групи ризику слід віднести жінок:

- з хронічними запальними процесами придатків матки в анамнезі
- у яких при бактеріоскопічному дослідженні виявлені персистуючі мікроорганізми (гонорея, хламідії).

Для прогестеронвмісних внутрішньоматкових контрацептивів ризик виникнення запалення малого таза підвищується в 2,2 рази, для мідьвмісних в 1,9 разів. Ендометриї і тубо-оваріальні утворення придатків матки частіше виникають на тлі застосування внутрішньоматкових контрацептивів, рідше мідьвмісних. Найбільша кількість ускладнень в перші три місяці після введення.

При тривалості носіння контрацептиву (від 5 до 7 років) тубооваріальні утворення склали 14,3 і 37,1 % відповідно. Саме внутрішньоматкові контрацептиви призводять до деструктивних гнійних форм запалення придатків.

Класифікація запальних процесів геніталій за клінічним перебігом:

- гострі процеси;
- підгострі процеси;

- хронічні процеси.

Класифікація запальних процесів геніталій за ступенем тяжкості:

- легка форма;
- середня форма;
- важка форма

Класифікація запальних процесів геніталій за локалізацією процесу:

1. Запалення нижнього відділу статевих органів

- вульвіт;
- бартолініт;
- кольпіт;
- екзоцервіцит і ендцервіцит.

2. Запалення верхніх відділів статевих органів

Запалення тіла матки:

- ендометрит – запалення слизової оболонки тіла матки;
- метроендометрит – запалення слизової оболонки матки.

Придатків матки:

- сальпінгіт – запалення маткових труб;
- оофорит, аднексит – запалення яєчників;
- сальпінгоофорит – запалення маткових труб і яєчників;
- тубооваріальна пухлина – запальна пухлина труб і яєчників;
- гідросальпінкс – скупчення серозної рідини в трубі;
- піосальпінкс – накопичення гнійного вмісту в трубах.

Параметрит – запалення навколоматкової клітковини.

Пельвіоперитоніт – запалення очеревини малого таза [33, 34].

1.2. Терапія запальних гінекологічних захворювань

На даний час серед усіх інфекцій піхви **кандидозний вульвовагініт** є однією з найбільш поширених причин звернення жінок за медичною допомогою.

Поширеність цієї інфекції під час вагітності досягає 40-46%, будучи однією з причин розвитку ускладнень вагітності. Часто кандидозний вульвовагініт діагностують у жінок з різними ендокринними порушеннями.

Збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. На даний час описано понад 170 біологічних видів дріжджоподібних грибів, причому в 85-90% випадків збудником є *C. albicans*, а серед інших видів *Candida* клінічне значення мають *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*.

Гриби роду *Candida* – це умовно-патогенні мікроорганізми, які можуть перебувати на шкірних покривах і слизових оболонках здорових людей як сапрофіти.

Значне збільшення випадків захворювання на кандидозний вульвовагініт обумовлено дією факторів. Наприклад, при призначенні антибіотиків широкого спектру дії необхідно враховувати, що вони пригнічують не тільки патогенні бактерії, але і лактобацили, що знаходяться в піхві, які, пригнічуючи прикріплення *Candida* до клітин епітелію і їх розмноження, є фізіологічними антагоністами дріжджоподібних грибів.

У 40-46% жінок перший епізод кандидозного вульвовагініту відзначається під час вагітності. Такі високі показники обумовлені змінами гормонального балансу під час вагітності, причому найбільший ступінь колонізації відзначається в останньому триместрі.

Вірулентність *C. albicans* збільшується в умовах підвищеної вологості (пітливості). Тому носіння тісної синтетичної нижньої білизни створює мікроклімат з підвищеною вологістю і температурою, що призводить до

мацерації рогового шару шкіри, сприяє виникненню термостатних умов для розвитку місцевої мікрофлори [35-37].

Проблема лікування кандидозного вульвовагініту залишається дуже актуальною, незважаючи на розвиток фармакологічної індустрії та величезний вибір антимікотичних препаратів. З огляду на високу частоту захворювання, тривалий перебіг, а також часті рецидиви процесу, можна припустити, що це обумовлено необґрунтованим підходом до діагностики та лікування даного захворювання.

У зв'язку з цим, важливим завданням для виключення можливих рецидивів є необхідність розробки нових схем терапії кандидозного вульвовагініту із залученням вже відомих антимікотичних препаратів, що мають адекватний спектр дії, з одночасним впливом безпосередньо на збудник і на всі можливі системні резервуари дріжджоподібних грибів.

Для лікування кандидозного вульвовагініту застосовують наступні основні протигрибкові препарати: полієнового ряду (натаміцин, ністатин, леворин, амфотерицин В); імідазолового ряду (кетоконазол, омоконазол, клотримазол, міконазол, біфоназол); триазолового ряду (флуконазол, ітраконазол) та ін. (гризеофульвін, флуцитозин, нітрофунгін).

Вульвіт – запалення жіночих зовнішніх статевих органів. Найчастіше воно пов'язане з патологічними вагінальними виділеннями, які викликають подразнення, призводять до набрякості, гіперпігментації, печіння, ріжучих болів, болючості.

У жінок репродуктивного віку патологія нижніх відділів генітального тракту становить до 25% у структурі запальних захворювань статевих органів і найчастіше пов'язана з інфекційним фактором.

Класифікація вагінітів:

- первинно-неінфекційні. Ця форма зустрічається в дитячому віці, коли не вдається ідентифікувати специфічний патоген. У цьому випадку процес починає розвиватися без інфікування, але інфекція може приєднатися при прогресуванні патології;

- інфекційні. Більшість випадків вульвіту пов'язані з дією вірусів, бактерій, грибів, найпростіших. При інфекційному вагініті відбувається зараження або розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів. При зараженні і виявленні збудника говорять про специфічний інфекційний процес, при розмноженні умовних патогенів – про неспецифічний.

У підлітків і фертильних жінок найчастіше вульвовагініт пов'язаний з інфекцією. Лікування підбирається залежно від виділеного збудника і може включати:

- емпіричну терапію. До отримання результатів аналізів можуть бути призначені антимікробні та протипротозойні препарати широкого спектра дії;
- специфічну терапію. При визначенні збудника інфекції призначаються засоби, до яких він чутливий. Наприклад, при кандидозі – пероральні або місцеві антимікотичні препарати; при трихомоніазі — протипротозойні засоби загальної та місцевої дії; при гонореї – антибіотики широкого спектру дії; при герпесі — противірусні. Можуть використовуватися комбінації антибіотиків, антимікотиків, імуномодуляторів, антигістамінних та інших препаратів;
- відновлення і стабілізація вагінальної мікробіоти. Найчастіше для цього застосовуються супозиторії з лактобактеріями, аскорбіною і молочною кислотою.

При неінфекційній етіології призначаються антигістамінні та гормональні препарати.

Кольпіт – запалення слизової оболонки піхви. Основний симптом – серозно-гнійні виділення, скарги на свербіж, неприємні відчуття в піхві, печіння. При хронічному перебігу клінічна картина стерта.

При неспецифічних кольпітах лікування комплексне: поєднання місцевої та загальної терапії з урахуванням етіотропних протизапальних препаратів.

На бактеріальний вагіноз, за різними даними, страждають близько 30% жінок. Серед вагітних поширеність бактеріального вагінозу становить від 15 до 46%.

Етіологічними факторами найчастіше є *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella*, *Peptostreptococcus* і *Bacteroides* spp.

До основних медикаментозних засобів, що застосовуються при запальних захворюваннях статевих органів, відносяться антибактеріальні, болезаспокійливі, седативні, десенсибілізуючі, дезінтоксикаційні, а також імуномодулятори та вітаміни.

Медикаментозне лікування може включати нестероїдні протизапальні засоби, біостимулятори, загальнозміцнювальні, засоби, спрямовані на терапію супутніх захворювань.

Широко використовують у комплексній терапії фізіотерапію, а також санаторно-курортне лікування. Не зважаючи на це, наявність в арсеналі акушерів-гінекологів великого вибору лікарських засобів не привела до остаточного вирішення проблеми. На жаль, до антимікробних засобів часто формується стійкість анаеробної флори, що зумовлює необхідність пошуку альтернативних методів лікування.

Метронідазол – нітроїмідазол, активний щодо анаеробних мікроорганізмів і найпростіших. Застосовується перорально у вигляді таблеток або місцево у вигляді супозиторіїв і гелів.

Тинідазол (хімічний аналог метронідазолу) є більш прийнятним у лікуванні бактеріального вагінозу, оскільки має кращу фармакокінетику і більш тривалий період напіввиведення.

1.3. Застосування фармакологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини в лікуванні гінекологічних захворювань

Лікування запальних гінекологічних захворювань повинно ґрунтуватися на сучасних наукових даних про їх етіологію та патогенез, а

також на даних про механізм дії методів лікування, що застосовуються при цих захворюваннях.

Протизапальні засоби запобігають переходу запального процесу з гострої форми в хронічну, підсилюють функції нейтрофілів, макрофагів і фібробластів, скорочують час протікання лейкоцитарної, фібробластичної, макрофагальної фаз запального процесу.

Протизапальна активність лікарських рослин може бути обумовлена наявністю в них флавоноїдів, алкалоїдів, глікозидів, ефірних олій, кумаринів, дубильних речовин.

Фітопрепарати з успіхом використовуються в комплексі лікувальних заходів, що включають застосування антибіотиків, сульфаніламідів, фізіотерапії, лікувальних грязей, імуномодуючих препаратів, загальнозміцнюючих процедур.

Лікарські рослини, що застосовуються при запальних захворюваннях жіночих статевих органів, за основною фармакотерапевтичною дією поділяються на кілька груп:

1. Лікарські рослини з протизапальними властивостями (ромашка аптечна, подорожник великий, бадан товстолистий).
2. Лікарські рослини з антисептичними властивостями (календула лікарська, евкаліпт, кровохлебка лікарська, чистотіл великий, деревій звичайний).
3. Лікарські рослини репаративної (епітелізуючої) дії (звіробій продирявлений, обліпіха крушиновидна, сосна звичайна).
4. Лікарські рослини, що містять вітаміни. Дана група рослин призначається при захворюваннях, що супроводжуються порушенням вітамінного обміну. Вітаміни сприяють підвищенню опірності організму, надають детоксикуючу дію (чорна смородина, шипшина корична, чорноплідна горобина, шпинат).
5. Лікарські рослини з протиалергічними властивостями (череда трироздільна).

6. Лікарські рослини, що мають імуностимулюючу дію (алое деревоподібне, аралія маньчжурська, лівзея сафлороподібна, лимонник китайський).

При лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів метод застосування лікарського засобу визначається формою захворювання. При лікуванні запальних захворювань нижнього відділу статевих органів (вульвітів, кольпітів, цервіцитів, ерозії шийки матки) перевага віддається місцевому застосуванню лікарських рослин, що мають виражені антисептичними та протизапальними властивостями: ромашці аптечній, бадану товстолистому, ялівцю звичайному, евкаліпту кулястому, брунькам сосни звичайної.

Застосування лікарських рослин, що містять ефірні олії (петрушка, кмин, кріп, фенхель), антраглікозиди (алое деревоподібне, крушину ламку та ін.) покращує гемодинаміку органів малого таза, сприяє стимуляції зниженої функції яєчників і підвищенню активності рецепторів ендометрію.

Крім того, широко застосовуються рослини, що мають протизапальну дію (календула лікарська, оману високий, айр болотний та ін.), імуностимулюючу активність (солодка, елеутерокок).

При тривалому перебігу хронічного сальпінгоофориту залучаються нервова, ендокринна і судинна системи, захворювання набуває характеру полісистемного процесу. Порушення менструального циклу спостерігаються у 40-55 % хворих і пов'язані зі змінами функції яєчників (гіпофункція, ановуляція та ін.), крім того, виявляються порушення органів травлення, зміни гепатобіліарної та сечовидільної системи.

Збори лікарських рослин дозволяють поєднувати рослини з антимікробною, протизапальною дією і рослини із заспокійливим ефектом, що сприятливо впливають при невротичних змінах, порушеннях сну, стресових станах (пустирник серцевий, валеріана лікарська, шоломниця байкальська, півонія ухильна).

З огляду на часті метроррагії використовують рослини, що підвищують згортання крові (кропива дводомна, тисячolistник звичайний, лагохїлус).

Кровоспинну дію мають рослини, що підвищують тонус міометрія (споринья, софора, кора хінного дерева), що містять вітамін К (пастуша сумка, кропива, десятилістник, горци почечуйний), що відрізняються високим вмістом флавоноїдів, дубильних речовин, що зміцнюють капіляри (кровохлебка, лапчатка прямостояча, чистець, горець перцевий).

Ряд рослин, таких як кровохлебка, лапчатка, бадан товстолистий, пастуша сумка, гірчак перцевий, кропива, що містять дубильні речовини і вітамін К, поєднують кровоспинні властивості з вираженим протизапальним і антимікробним ефектом.

Для отримання більш вираженого гемостатичного, протизапального ефектів згадані лікарські рослини застосовують у фітозборах. Так, траву кропиви дводомної можна поєднувати з травою деревію звичайного і хвоща польового. Як кровоспинний засіб можуть бути застосовані і горіх пташиний, ортілія однобока.

Таким чином, ефективність використання рослин при лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів із затяжним і хронічним перебігом визначається правильним вибором виду рослин і раціональною формою застосування. Фітотерапія дозволяє забезпечити комплексний вплив на перебіг запального гінекологічного процесу.

У зв'язку з цим тактика лікування запальних гінекологічних захворювань передбачає більш широке використання засобів, що впливають на різні ланки патологічного процесу, забезпечують комплексний вплив на хворобу, дозволяють провести корекцію наявних патологій і не зашкодити організму жінки.

Отже, проблема пошуку нових високоефективних, нешкідливих, зручних у застосуванні лікарських засобів залишається вкрай актуальною.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено огляд основних рис розвитку запальних гінекологічних захворювань.
2. Досліджено основні напрямки терапії запальних гінекологічних захворювань жінок.
3. Прокоментовано актуальність застосування фармакологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних гінекологічних захворювань.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти досліджень

Діючі речовини

Деревій (*Achillea millefolium*) сухий екстракт (ТС 20.4-42925937-001)

Жовто-коричневий порошок легко розчинний у гарячій воді.



Рис. 2.1 Сухий екстракт деревію

Ефірна олія чебрецю

Ефірна олія чебрецю являє собою блідо-жовту або прозору рідину з теплим, пряно-трав'яним ароматом, який може мати відтінки вологої землі і камфорні нотки та є доволі інтенсивним.

Сирий варіант олії є темно-червоним або оранжевим. Після очищення олія стає світлішою. На вигляд олія є легкою і прозорою.

Допоміжні речовини: твердий жир, супоцир, бутилгідроксианізол, емульгатор Eumulgin.

2.2. Методи досліджень

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості супозиторіїв були досліджені методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Визначення величини рН

Визначення значення рН проводили потенціометрично.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. В розділі 2 окреслені характеристики діючих і допоміжних речовин. Дані інгредієнти були використані при виконанні роботи з розробки складу вагінальних супозиторіїв для лікування запальних гінекологічних захворювань.

2. В ході проведення випробувань були застосовані сучасні фізико-хімічні і фармако-технологічні методи досліджень.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3.1 Обґрунтування введення діючих речовин

Проблема профілактики та лікування інфекційних уражень сечостатевої системи у жінок стала особливо актуальною в останні роки через глобальний характер їх поширення, широкий спектр клініко-епідеміологічних проявів, численні ускладнення, що призводять до порушення репродуктивної функції жінок і патології новонароджених.

При цьому мікробні інвазії, пов'язані з мікотичними ураженнями, мають значну частку серед даних патологій. Збільшення їх кількості в загальній структурі цієї групи захворювань зумовлені значною поширеністю серед населення світу пацієнтів з імунodefіцитними станами, ендокринопатіями з патологією шлунково-кишкового тракту, авітамінозами, широким застосуванням кортикостероїдних та цитостатичних препаратів, антибіотиків та контрацептивних засобів, а також збільшенням кількості людей, які зловживають алкоголем.

Терапія мікозів пов'язана з проблемами алергічних захворювань, вірусних і бактеріальних інфекцій, професійних патологій.

Консервативне лікування запальних гінекологічних станів в основному включає лікарські препарати для боротьби з патогенами. Одним з важливих напрямків, які вивчають дослідники, є використання фітотерапії, а саме екстрактів лікарських рослин.

Універсальність рослинних лікарських засобів полягає в їхній одночасній ефективності і безпеці застосування, що робить фітотерапію незамінною в гінекології.

У фармакотерапії запальних гінекологічних захворювань серед значної кількості ліків найбільш раціонально використовувати супозиторії. Дана терапія має декілька пріоритетів:

- вагінальні супозиторії цілеспрямовано працюють в місці знаходження проблеми;
- забезпечують швидкість дії;
- виявляють набагато меншу кількість побічних ефектів;
- самостійне використання, що не потребує залучення медичного персоналу;
- локалізація дії;
- ефективність в лікуванні захворювань малого тазу;
- пролонгація дії;
- відсутність контакту зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту;
- висока біодоступність;
- зниження алергічних реакцій [1-3, 5, 6, 20].

Похідні імідазолу досить давно використовуються в гінекологічній практиці. При цьому внаслідок розвитку резистентності до них у патогенної мікрофлори, використання даних активних антимікотичних інгредієнтів невідворотно призводить до зниження їх ефективності. Також це стосується і протигрибкових антибіотиків (натаміцин, ністатин), які, до того ж, мають вузький спектр фармакологічної ефективності).

Не повністю задовольняють потреби та попит хворих і антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині. Серед певних негативних наслідків лідерами є алергічні реакції та побічні ускладнення, до яких відносяться патологічні маточні кровотечі, запальні захворювання, що часто рецидивують [4, 7].

У даному випадку використання фітопрепаратів є терапією вибору, оскільки вони не чинять різкого негативного впливу на слизову оболонку та здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви.

Фітопрепарати застосовуються як самостійний або додатковий метод комплексної терапії. Протизапальний ефект лікарських препаратів спрямований на відновлення функціональних кореляцій між нейтрофілом, макрофагом і фібробластом, підвищення стійкості та адаптації системи клітин [24, 25].

Фітотерапія при гострих запальних захворюваннях статевих органів носить допоміжний характер і спрямована на усунення побічного ефекту антибактеріальної терапії, набутої вітамінної недостатності, дисбактеріозу.

Фітотерапія має набагато більшу ефективність при хронічних запальних захворюваннях. Рослинні засоби здатні підвищувати імунореактивний стан організму з одночасним пригніченням сенсibiliзації, що розвивається в результаті впливу тканинних і бактеріальних антигенів.

При лікуванні запальних гінекологічних захворювань фітопрепарати приймаються внутрішньо, а також вводяться вагінально.

У зв'язку з вищенаведеним вкрай актуальним є вивчення можливості використання у складах лікарських засобів для терапії запальних гінекологічних захворювань нових лікарських речовин, стійкість до яких у патогенних мікроорганізмів незначна або ще взагалі відсутня. Одним із таких активних фармацевтичних інгредієнтів є екстракт деревію.

Відомо, що екстракт деревію має антимікробні властивості проти різних груп патогенних мікроорганізмів.

Деревій звичайний (*Achillea millefolium*) – багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрові, заввишки 20-80 см, з тонким повзучим кореневищем, від якого відгалужуються пагони з розетками кореневих листків і квітконосними нерозгалуженими стеблами (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Деревій звичайний

Листки звичайні, ланцетні, двічі- або тричі- (не до самої основи) перисторозсічені.

Суцвіття являють собою невеликі численні кошики, зібрані на верхівці стебел в складні щитки. Щупальцевих квіток 5, вони білі, рідше рожеві; тичинкових квіток 14-20.

Насіння плоске, довгасте, сріблясто-сіре. Цвіте рослин з червня по жовтень, насіння дозріває в липні-вересні.

Деревій часто росте вздовж полів, біля доріг, у лісових смугах, як бур'ян на городах, городах і полях; іноді утворює суцільні зарості. Досить велика частина лікарської сировини заготовляється в дикій природі.

Як лікарську сировину використовують траву і квіти. Траву збирають у період цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел довжиною до 15 см або окремо суцвіття серпами, ножами чи секаторами.

Сировину збирають в суху погоду, після висихання роси. Сушать деревій в тіні на повітрі, в добре провітрюваних приміщеннях, розкладають шаром 5-7 см на папері або тканині і періодично перегортають.

В гарну погоду трава висихає за 7-10 днів. Його також можна сушити в сушарках при температурі $+40^{\circ}\text{C}$. За ламкістю стебел визначається кінець висихання.

Листя деревію містять вітамін К, метилбетаїн (0,05%), ефірну олію (близько 0,8%), мурашину, оцтову та ізовалеріанову кислоти, складні ефіри та спирти; із суцвіть виділяють сесквітерпенові лактони.

Трава деревію також містить ефірну олію (до 0,8%), флавоноїди (лютеолін-7-глікозид, рутин), дубильні та гіркі речовини, ахілеїн, вітамін К, органічні кислоти (оцтову, мурашину, ізовалеріанову).

Ефірна олія зазвичай яскраво-зеленого кольору. Найціннішим компонентом ефірної олії вважається хамазулен. Його в олії 6-25%. Крім того, масло містить цинеол, борнілацетат, камфору, ліналілацетат.

Ефірна олія містить у своєму складі сесквітерпеноїди: проазулені (до 25-30%) та ахілеїн, негіркий сесквітерпен, які є похідними хамазулену. У зразках ефірної олії було виявлено до 40% хамазулену.

Інші сесквітерпени містяться в ефірній олії деревію в набагато менших кількостях: проазуленгваяноліди ахіліцин (8-ацетоксиартабсин), лейкодин, мілефін, гермакранолід, а також матрицин, 2, 3-дигідрозацетоксиматрицин, 8-гідроксіяхілін, 8- α -ангелоксиартабсин, 8- α -тиглоксиартабсин, баланолід, лейкомізін (деацетоксиматрикарин), аустрицин (деацетилматрикарин), артилезин (ізомер матрикарину), артемізін, каріофілен (10,1%) і азулен.

До монотерпеноїдів належать: α -пінен (3,3%) і β -пінен (2,4%), сабінен (3,1%), 1, 8-цинеол або евкаліптол (4,7-10%), пінокамфен (5,2%), ментол (5,6%), L-камфора (1,4%), а також α -туйон, β -туйон, D-лімонен, L-борнеол, евгенол, сантен, камфора, мірцен, карвон, α - і γ -терпінен, терпінолен, α -терпінеол, оцимен X (цис), оцимен V (транс), п-цимен.

Трава деревію містить у своєму складі наступні алкалоїди: ахілеїн (0,05%), ідентичний бетонітину, ахіцеїну, ахілеїну, мошатину, стахїдрину та L(-)-гомостахїдрину, тригонеліну.

Деревій містить дубильні речовини (до 2,8%). Стероли (переважно β -ситостерин, але також стигмастерол, кампестерол, холестерин, тараксастерол і псевдотараксастерол), кумарини (0,35%), гіркоту, смоли, аміноспирт холін (до 0,3%), біогенний амін бетаїн, амінокислоти, каротин, вітаміни К і аскорбінова кислота, а також інулін та інші полісахариди (до 4,6%). Моносахариди, такі як рамноза, арабіноза, ксилоза, маноза, глюкоза, галактоза, рибоза.

Трава деревію містить до 3% флавоноїдів, переважно лютеоліну, лютеолін-7-глюкопіранозиду, апігенін-7-глюкопіранозиду, а також рутин, 5-гідрокси-3, 6, 7, 4-тетраметоксифлавану, кастеїну, кверцетину, кемпферолу та глікозидів ізорамнетину.

У складі біологічно-активних речовин ефірна олія, дубильні речовини та сесквітерпенові лактони забезпечують протизапальну, антимікробну та десенсибілізуючу дію. Фітонциди виявляють бактеріостатичну дію на золотистий стафілокок, білий стафілокок і деякі види стрептококів.

Виявлено високу протигрибкову активність рослини проти збудника молочниці *Candida Albicans*, збудників мікозу *Trichophyton rubrum*, *mentagrophytes*, *mentagrophytes va interdigitale*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger* тощо.

За даними літературних джерел від 70 до 90% жінок страждають на передменструальний синдром. Він проявляється у вигляді різноманітних фізичних та емоційних симптомів, серед яких дратівливість, біль у животі, головний біль, слабкість. В даному випадку на допомогу приходить ароматерапія, яка працює в декількох напрямках одночасно: допомагає усунути гормональний дисбаланс, відновити емоції і настрій, зняти фізіологічні симптоми.

Дія ефірних олій є міцною. Їх ефективність визначається унікальним природним хімічним складом і широким спектром властивостей. Вони діють комплексно: позитивно впливають на ендокринну систему, знімають тривогу, стрес, покращують загальний стан організму.

Ароматерапія є прекрасним методом профілактики або покращення різних станів, з якими стикається кожна жінка. Правильно підібрані ефірні масла виявляють позитивний вплив на організм і являються повноцінними фармацевтичними інгредієнтами у складі фармацевтичних композицій.

Для зменшення симптомів передменструального синдрому доцільно використовувати такі ефірні масла, як лаванда, ромашка, кипарис. Вони виявляють заспокійливі та знеболюючі властивості, допомагають зменшити стрес, покращують настрій і полегшують біль.

Останнім часом привертають увагу ефірні олії, які є незамінними у різних сферах медицини. Але найважливішим можна вважати їх беззаперечну користь при створення ліків різної фармакологічної спрямованості, а саме: препаратів, що виявляють протизапальну та противірусну активність.

Ефірна олія – це джерело цілющих речовин, містить різні сполуки, які надають їй характерний аромат і смак. Це висококонцентровані, ароматичні та жирові речовини, що містяться в різних частинах рослин, таких як листя, квіти та фрукти.

Щоб отримати ефірні олії з трав, віддають перевагу методу парової дистиляції. Зокрема, рослинний матеріал поміщають у пристрій, де відбувається розпилення. Пара витягує ефірні олії з рослини. Потім екстраговану речовину охолоджують і концентрують для отримання ефірної олії. Використовують водяну пару і атмосферний тиск, при цьому підтримують температуру менше 100 °C. Цей процес дає цінну рідину, яка зберігає аромат і властивості трав, з яких вона видобувається.

Чебрець – багаторічна трав'яниста рослина, яка цвіте влітку, що робить його цінною бджільницькою рослиною. У всьому світі існує понад 350 видів чебрецю, тоді як у горах Криту знаходять особливо ароматну та з характерною фіолетовою квіткою *Thymus capitatus*.

Назва чебрецю походить з грецької мови. Його лікувальні властивості визнавали і багато згадували про нього такі вчені, як Гіппократ і Діоскорид.

Зокрема, вони використовували чебрець як зігріваючий, сечогінний та проносний засіб. У звітах також існує інформація, що люди використовували його як тонік, афродизіак і ліки від головного болю протягом багатьох років.

Одним із найважливіших застосувань є ароматерапія. З давніх часів ефірні олії використовують для поліпшення психосоматичного благополуччя.

Переваги ароматерапії численні та різноманітні, включаючи зняття тривоги, зменшення стресу, підвищення розумової зосередженості та підвищення імунітету. Крім того, використання ефірних олій допомагає у лікуванні багатьох симптомів, таких як головні болі, проблеми зі сном і респіраторні проблеми.

Чебрець – багаторічна рослина родини *Lamiaceae*, відома своїми ароматичними, лікувальними та кулінарними властивостями. Він зустрічається в дикій природі в Європі, Північній Африці та Азії, а також культивується в багатьох інших частинах світу (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Чебрець звичайний

Рослина має дрібне листя і цвіте дрібними квітками, зазвичай рожевого або білого кольору.

Важливе місце займає ефірна олія чебрецю, род *Thymus* L. (чебрець) родина *Lamiaceae* L. Олія містить у своєму складі біологічно активні

речовини терпенової, фенольної та флавоноїдної природи у високих концентраціях, проявляє широкий спектр активності, а саме: антимікробну, протизапальну, антиоксидантну.

Характерним є той факт, що даній ефірній олії при тривалому використанні властива відсутність резистентності, добра переносимість, нешкідливість.

Саме тому вона беззаперечно може бути обрана в якості перспективного об'єкту для досліджень з метою додавання її до складу лікарського засобу у формі супозиторіїв [31, 32].

Вульвовагінальні кандидози, спричинені видами *Candida*, є поширеними гінекологічними захворюваннями, причому приблизно 75% жінок відчують його принаймні один раз у житті. Кілька факторів, включаючи гормональні зміни, використання антибіотиків, ослаблений імунітет, погану особисту гігієну та використання внутрішньоматкових спіралей можуть збільшити ризик виникнення кандидозів.

Здатність видів *Candida* утворювати біоплівки є ключовим фактором рецидивуючих інфекцій, що вражає 40-50% жінок. Утворення біоплівки дозволяє цим грибам колонізуватися та зберігатися на біотичних і абіотичних поверхнях у вигляді складних тривимірних структур, вбудованих у позаклітинний матрикс власного виробництва.

Серед видів *Candida* біоплівки *albicans* демонструють особливо високу протигрибкову толерантність, демонструючи в 5-8 разів більшу стійкість до флуконазолу та інших азолів.

Ефірні олії, що виробляються і зберігаються в різних частинах рослин, здавна використовуються в лікувальних цілях. Їх цінують за різноманітну біологічну активність, зокрема антимікробну дію.

За даними літератури ефірні олії, такі як *Cinnamomum verum* (кориця), *Cymbopogon martinii* (пальмароза), *Cymbopogon citratus* (лимонник), *Syzygium aromaticum* (гвоздика), *Origanum vulgare* (орегано) і *Melaleuca alternifolia* (чайне дерево), показали сильну протигрибкову дію [9, 11, 14].

Також, в літературних джерелах є повідомлення, що ефірна олія чебрецю виявляє протигрибкову та інгібіторну дію на біоплівку, особливо проти видів *Candida* [22].

Високий вміст фенольних сполук, таких як карвакрол і тимол (рис. 3.3), тісно пов'язаний з антимікробною ефективністю чебрецю [16-18].

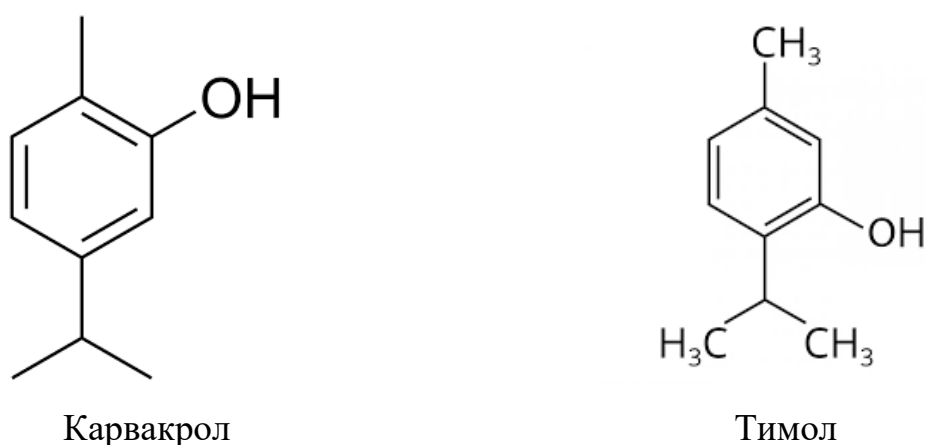


Рис. 3.3. Карвакрол і тимол

Ці висновки свідчать про те, що ефірна олія чебрецю може бути багатообіцяючою природною альтернативою для лікування інфекцій та ускладнень, пов'язаних із *Candida*. Біологічно-активні речовини олії чебрецю здатні руйнувати інтеграцію та функцію клітинної мембрани грибка.

Тимол, монотерпеноїдний фенол, також привертає значну увагу своєю протизапальною дією. Запалення – ключовий фактор численних хронічних захворювань, зокрема гінекологічних. Тимол зменшує вироблення прозапальних цитокінів і медіаторів.

Окрім протизапальної дії, тимол також виявляє широкий спектр біологічної активності, включаючи антимікробні, антиоксидантні та протипухлинні властивості.

3.2. Розгляд ринку лікарських препаратів, що виявляють антисептичну і протимікробну дію і застосовуються в терапії запальних гінекологічних захворювань

Чисельна кількість фармацевтичних компаній з усього світу є постачальниками на фармацевтичний ринок України ліків для терапії запальних гінекологічних захворювань.

Головними країнами-виробниками являються Угорщина, Індія, Німеччина і Франція [8].

Розподілення вищевказаних препаратів за країнами-виробниками подано на рисунку 3.4.

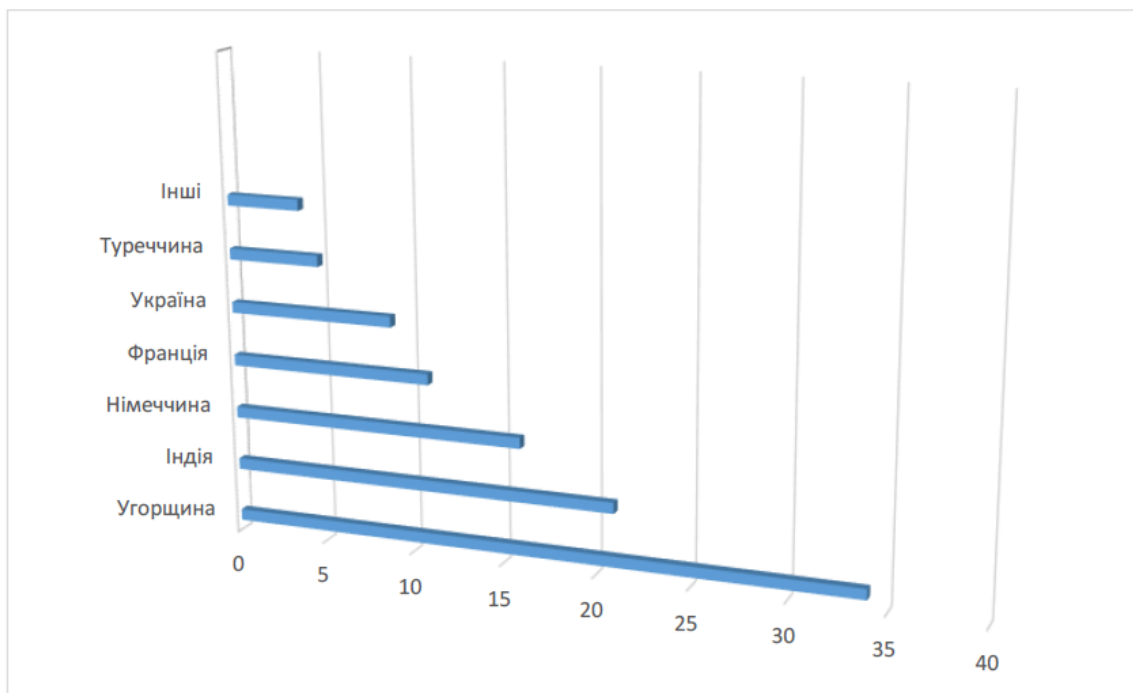


Рис. 3.4. Розподілення лікарських засобів, що застосовуються в терапії гінекологічних захворювань запального характеру, за країнами-виробниками

З рисунку 3.4 можна зробити висновок, що лівова частина ліків вищезазначеного спрямування випускається виробниками Індії, Угорщини,

Німеччини та Франції; 9% препаратів виготовляються українськими фармацевтичними підприємствами.

Розгляд даних лікарських засобів за формами випуску показав найбільшу популярність супозиторіїв як препаратів, що застосовуються в терапії гінекологічних захворювань запального характеру (рис. 3.5).

Також на фармацевтичному ринку представлені засоби у лікарських формах креми, гелі, вагінальні капсули і таблетки.

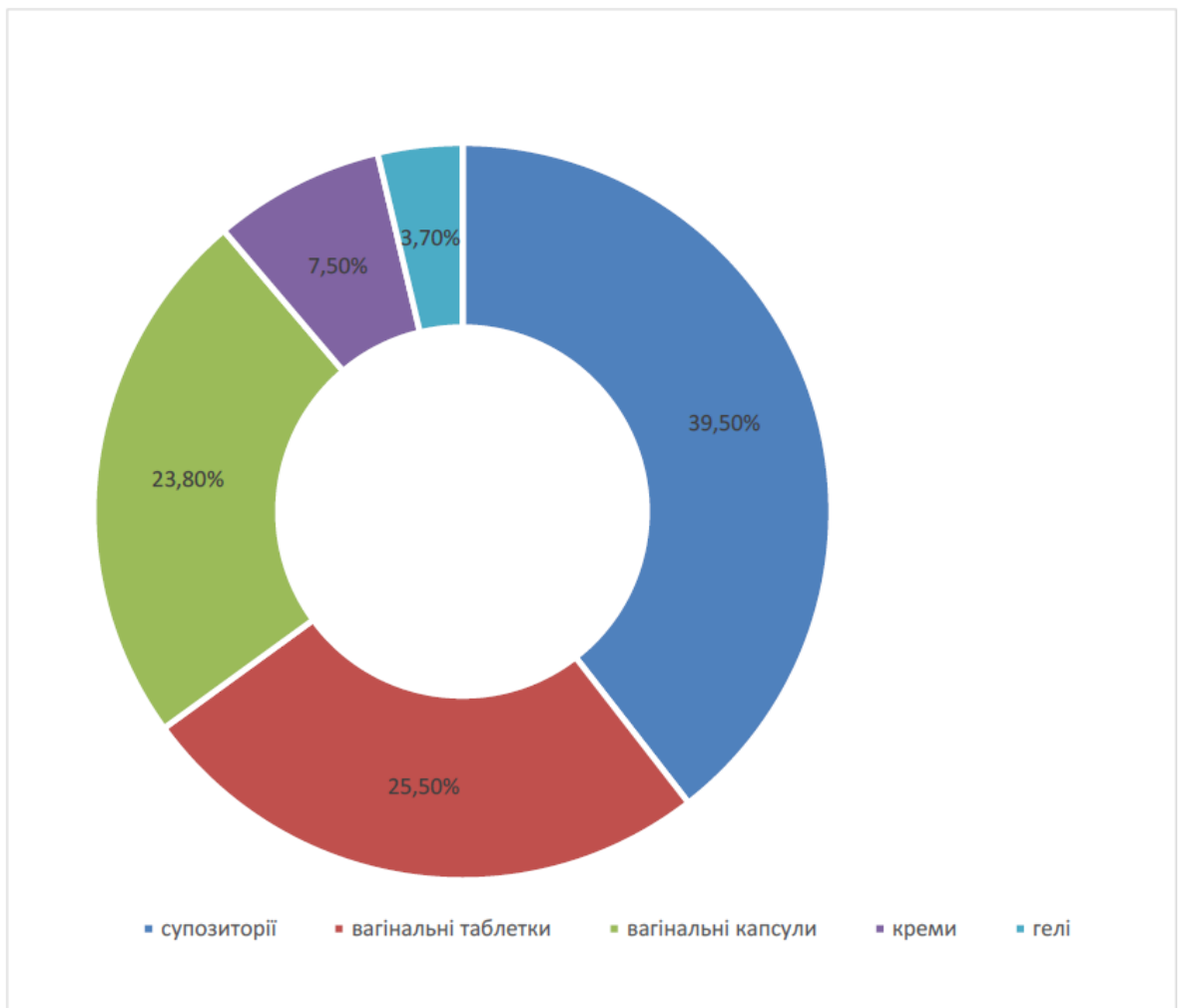


Рис. 3.5 Діаграма паювання засобів, що застосовуються в терапії запальних гінекологічних захворювань за формами випуску

Вітчизняні виробники при виробництві супозиторіїв для лікування гінекологічних хвороб, що викликані запаленням, загалом використовують ліпофільні основи, а саме вітепсол, твердий жир.

Виробники закордонних фармацевтичних препаратів віддають перевагу дифільним основам.

Набагато рідше при виробництві супозиторіїв даного спрямування використовують гідрофільні основи.

На підставі проведеного огляду ринку препаратів можна зробити висновок, що запит на ліки для терапії запальних гінекологічних захворювань пацієнти можуть задовольнити завдяки препаратам, що вироблені за кордоном.

У підсумку, актуальним залишається створення нових фармацевтичних композицій у формі супозиторіїв, що у перспективі будуть використовуватись з лікувальною метою у гінекологічній практиці.

3.3 Дослідження антимікробної активності екстракту деревію та вибір концентрації діючих речовин

Для проведення експерименту готували 10% водний розчин екстракту, далі досліджували його активність методом дифузії в агар. Результати експерименту наведені на рисунку 3.6.

Як видно з рисунку, порошок екстракту деревію виявив добрі антибактеріальні властивості проти наведених мікроорганізмів.

Для визначення значень діючих речовин у складі супозиторіїв були підготовлені наступні зразки:

1. склад 1:

- екстракт деревію 0,1 г
- ефірної олії чебрецю 0,150 г

2. склад 2:

- екстракт деревію 0,15 г
- ефірної олії чебрецю 0,170 г

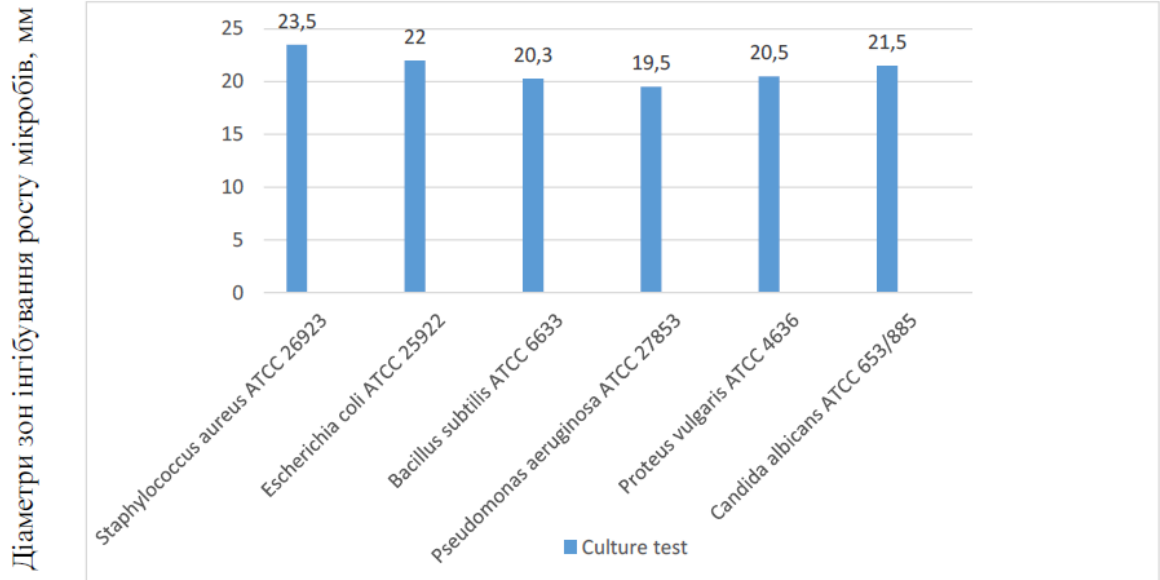


Рис. 3.6 Антимікробна активність екстракту деревію

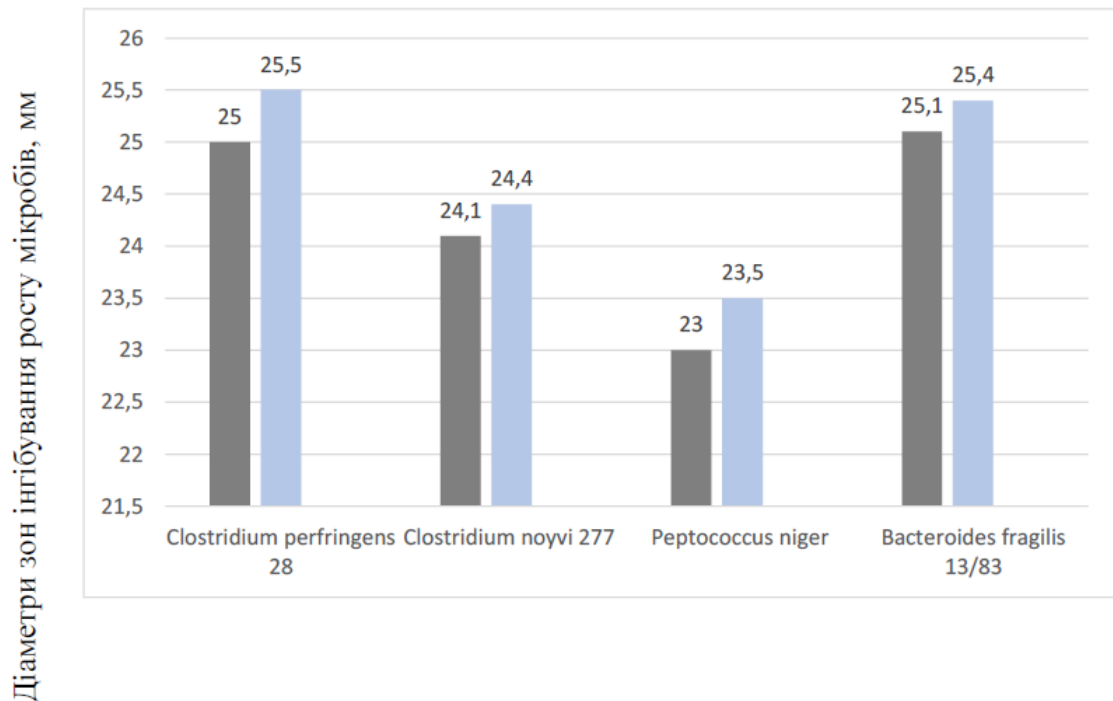


Рис. 3.7 Антимікробна активність досліджуваних зразків проти анаеробних бактерій

На рисунку 3.7 показані результати антимікробної активності зразків проти анаеробних бактерій.

На рисунку 3.8 показані результати антимікробної активності зразків проти аеробних бактерій і грибів.

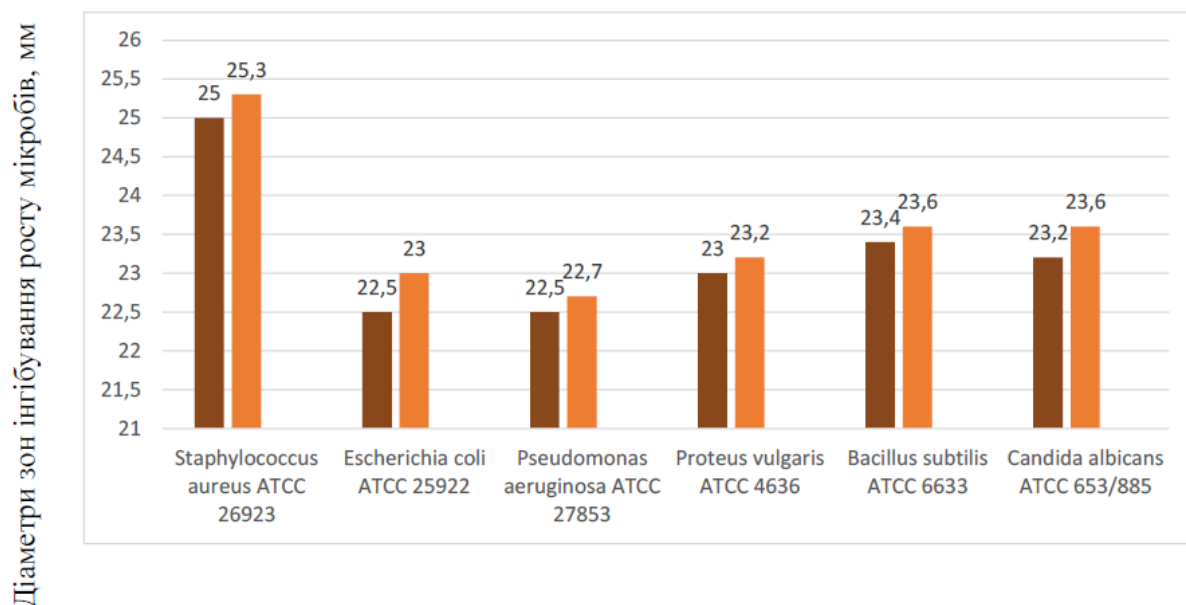


Рис. 3.8 Антимікробна активність зразків проти аеробних бактерій і грибів

Результати проведеного експерименту довели, що антимікробна активність складу 1, що містить екстракт деревію 0,1 г і ефірної олії чебрецю 0,150 г проти анаеробних та аеробних мікроорганізмів, істотно не відрізняється від складу No 2.

Відтак, запропоновано комбінацію активних речовин: екстракту деревію (0,1 г) і ефірної олії чебрецю (0,150 г).

3.4 Технологічні ознаки виробництва супозиторіїв

Сухий екстракт деревію зазвичай добре розчиняється у жирах (ліпідах), що дає можливість використовувати його у виробництві фармацевтичних препаратів [12, 13, 15].

- **CO₂-екстракт**

Розчиняється в олійній фазі, підходить для виготовлення косметичних засобів (креми, сироватки), оскільки добре концентрує ліпофільні компоненти.

- **Водні витяги**

При приготуванні настою добре розчиняються водорозчинні компоненти (гіркоти, деякі флавоноїди).

- **Спиртові настойки**

Добре розчиняються у спирті та сумішах спирту з водою.

Зважаючи на проведені вище дослідження розроблено склад, описано технологію і складено технологічну схему виробництва (рис. 3.9) супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань.

Склад на 1 супозиторій, г:

Деревій сухий екстракт	0,1
Ефірна олія чебрецю	0,150
Бутилгідроксианізол	0,0006
Твердий жир	до одержання супозиторія масою 3,0 г

Роль діючих та допоміжних компонентів у складі супозиторіїв

Таблиця 3.1

Назва субстанції	Роль у лікарській формі	Хімічний склад	Властивості
Сухий екстракт деревію	Активний фармацевтичний інгредієнт	Ефірна олія, флавоноїди (лютеолін, рутин), дубильні та гіркі речовини, вітамін К, ахілеїн, органічні кислоти (оцтова,	Екстракт деревію виявляє протизапальні, антисептичні, кровоспинні властивості, сприяє загоєнню

		мурашина, ізовалеріанова)	ран
Ефірна олія чебрецю	Активний фармацевтичний інгредієнт	Феноли карвакрол (30-40%), тимол (30%) зумовлюють антисептичні властивості, борнеол, терпінен, цимол, ліналоол, гіркоти, дубильні речовини, флавоноїди, смоли та мінеральні солі	Антибактеріальна та антисептична дія
Бутилгідроксианізол	Допоміжна речовина	2-tert-Butyl-4- methoxyphenol	Антиоксидант з антимікробними властивостями: для ефірних олій та ароматичних агентів у концентрації 0,02- 0,5%
Твердий жир	Основа	Суміш тригліциридів високозаміщених жирних кислот у різних пропорціях (від $C_8H_{17}COOH$ до $C_{18}H_{37}COOH$) та моно- і дигліциридів	Гідрофобна основа для виготовлення супозиторіїв

Технологія виготовлення супозиторіїв

Стадія 1. Приготування супозиторної основи

Необхідну кількість твердого жиру завантажують у реактор. Нагрівають до $35^{\circ}C$ при перемішуванні та при надаванні гарячої води до парової рубашки реактора.

Розплавлену масу передають до реактора – гомогенізатора.

Стадія 2. Приготування концентрату діючої речовини

В частині розплавленого твердого жиру розчиняють сухий екстракт деревію. Додають антиоксидант бутилгідроксианізол.

Стадія 3. Введення концентрату діючої речовини в основу

Суміш концентрату діючої речовини та антиоксиданта бутилгідроксианізола зі стадії 2 додають до розплавленої основи зі стадії 1. Перемішують до однорідності.

Стадія 4. Уведення ефірної олії. Уведення ефірної олії відбувається при перемішуванні.

Стадія 5. Гомогенізація супозиторної маси

Гомогенізацію супозиторної маси, одержаної на стадії 4, проводять під вакуумом до однорідності. Згодом передають на стадію виливання супозиторіїв.

Стадія 6. Виливання супозиторіїв

Виливання супозиторної маси в чарунки проводять при температурі 35⁰С. Після цього супозиторії в контурних стрічках охолоджують при температурі 10-16 ⁰С в холодильній камері до повного затвердіння.

Термозварюють верхній край контурної стрічки, наносять номер серії. Ріжуть стрічку по 5 супозиторіїв.

Супозиторії відвантажують на стадію пакування після проходження процедури візуальної відбраковки.

Стадія 7. Пакування супозиторіїв в пачки

Супозиторії укладають в пачки, додають листки – вкладиші.

Стадія 8. Пакування пачок в коробки

Пачки укладають в групову упаковку, перевіряючи при цьому маркіровку. Після отримання позитивних результатів аналізу супозиторії відправляють на склад готової продукції. На рисунку 3.9 наведено технологічну схему виробництва вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань.

**Вихідна сировина,
проміжні продукти,
матеріали**

**Виготовлення
супозиторіїв**

**Контроль в процесі
виробництва**

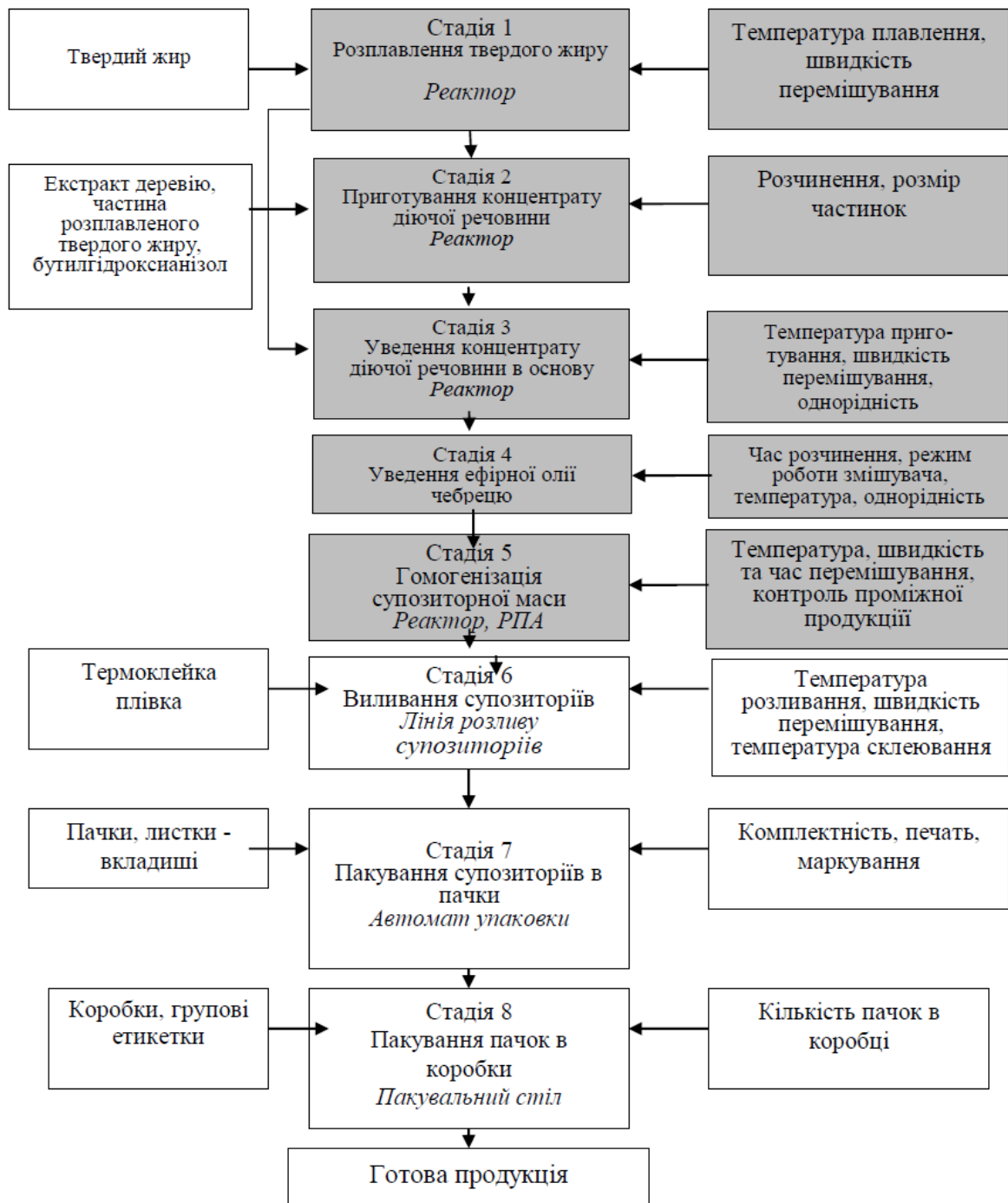


Рис. 3.9 Технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань

3.5 Дослідження рН вагінальних супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань

Важливим етапом дослідження якості фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв має показник рН.

Показник рН нормального середовища піхви – від 3,8 до 4,6. При порушенні балансу (коли рН більше 4,5) починається розвиток бактеріального вагінозу.

В процесі виконання досліджень за темою магістерської роботи визначали рН зразків супозиторіїв. Результати наведені у таблиці 3.2. Як видно, рН розроблених супозиторіїв має значення 4,4.

Таблиця 3.2

Показник рН супозиторіїв

Зразок	Супозиторії
рН	4,4±0,01

Отже, здійснена розробка складу та технології супозиторіїв для терапії запальних гінекологічних захворювань дає змогу збагатити асортимент ліків українського виробництва для використання в гінекологічній практиці.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено обґрунтування присутності діючих речовин у складі супозиторіїв.
2. Здійснено огляд ринку лікарських засобів, які застосовуються для лікування запальних гінекологічних захворювань.
3. Проведено дослідження антимікробної активності екстракту деревію.
4. Описано технологічні ознаки виробництва супозиторіїв.
5. Досліджено рН вагінальних супозиторіїв з екстрактом деревію та ефірною олією чебрецю.

ВИСНОВКИ

1. Окреслено основні риси розвитку запальних гінекологічних захворювань.
2. Описана терапія запальних гінекологічних захворювань.
3. Прокоментовано застосування препаратів на основі природних речовин в лікуванні гінекологічних захворювань.
4. Проведено обґрунтування введення діючих речовин до складу супозиторіїв.
5. Здійснено огляд фармацевтичного ринку лікарських засобів для застосування в гінекології, що виявляють протимікробну та антисептичну дію. Як результат, обґрунтована актуальність створення супозиторіїв з екстрактом деревію та ефірною олією чебрецю.
6. Проведені дослідження антимікробної активності екстракту деревію у складі супозиторіїв та обрано оптимальну концентрацію екстракту та ефірної олії чебрецю.
7. Описано технологію виробництва супозиторіїв.
8. Визначено рН супозиторіїв з екстрактом деревію та ефірною олією чебрецю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення олії журавлини з ректальних супозиторіїв / І. М. Олійник та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1(29). С. 31–35.
2. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв / Є. А. Редькіна та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1(26). С. 74–78.
3. Гриценко В. І., Рубан О. А., Губарь С. М. Дослідження стабільності супозиторіїв «Фітопрост» у процесі зберігання. *Pharmaceutical review*. 2017. № 1. Р. 17–20.
4. Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди / Ю. Давидова та ін. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 9-10. С. 17–22. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. Компендіум 2017 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленко. Київ : Моріон, 2017. 2560 с.

9. Комплексне лікування генітального герпесу / Г. В. Бондаренко та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2011. № 1(51). С. 69–75.
10. Літвінова О. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Визначення показників якості та вивчення стабільності песаріїв з ацикловіром та ефірними оліями. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 3(51). С. 14–18.
11. Мельникова Н. В., Пучкан Л. О., Фуклева Л. А. Встановлення параметрів фармацевтичної доступності мазі та овулів з ефірною олією чебрецю для лікування вагінальних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. XXIV, № 1. С. 96–97.
12. Методологія фармацевтичної розробки супозиторіїв і песаріїв : метод. рек. / О. М. Літвінова та ін. Харків, 2018. 30 с.
13. Левачкова Ю. В. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 3(5). С. 23–27.
14. Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Використання вітаміну Е в засобах для інтимної гігієни як альтернативне місцеве лікування сечостатевого синдрому менопаузи. *Vector of science, education and technology development in the context of globalization : international scientific-practical conference, Tampere, Finland, December 20, 2023*. Tampere : Scholarly Publisher ICSSH, 2023. Р. 43–45.
15. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції : пат. 160107464 Україна. № u 201511570 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 11.
16. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції : пат.

115476 С2 Україна. № у 2015 11571 ; заявл. 23.11.2015 ; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21.

17. Фармацевтична аромологія : підруч. для фармацевт. ВНЗ та фармацевт. ф-тів / В. В. Гладишев та ін. ; за ред. В. В. Гладишева. Львів : Видавець Марченко Т. В., 2022. 272 с.

18. Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Гаркавцева О. А. Наукове обґрунтування використання ефірної олії чайного дерева в гінекології та дерматології. *Фітотерапія. Часопис*. 2011. № 1. С. 77–79.

19. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen / M. Abdul-Aziz et al. *BMC Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 879.

20. Chale G. R., Jeughale A. S. Suppository: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2019. Vol. 8, № 7. P. 1968–1982.

21. Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Vaginal Delivery of Antimicrobials / G. A. Chindamo et al. *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 311–323.

22. Czechowicz P., Nowicka J., Gościński G. Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 11. P. 5895.

23. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe / M. DiBonaventura et al. *Journal of women's health*. 2015. Vol. 24, № 9. P. 713–722. DOI: 10.1089/jwh.2014.5177.

24. Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents / L. Emami et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 30, № 2. P. 220–249.

25. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. 490 p.

26. Virulence Factors as Promoters of Chronic Vulvovaginal Candidosis: A Review / P. Faria-Gonçalves et al. *Mycopathologia*. 2021. Vol. 186, № 6. P. 755–773.
27. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J. Gandhi et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. Vol. 215, № 6. P. 704–711. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
28. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1196.
29. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020. Vol. 19, № 1. P. 5.
30. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause / H.-K. Kim et al. *J. Menopausal Med.* 2015. Vol. 21, № 2. P. 65–71.
31. Litvinova O. M., Levachkova Ju. V., Zaichenko A. V. Development of combined composition pessaries for genital herpes treatment. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 2(6). P. 42–47.
32. Odintsova E. B., Kozlova Zh. M. The application of the method of mathematical planning in the development of vaginal suppositories for the treatment and prevention of vaginitis. *Health and Education in the 21st Century*. 2017. Vol. 19, № 4. P. 131–135.
33. Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update / M. Pandey et al. *Polymers*. 2021. Vol. 13, № 1. P. 26–37.
34. Purohit T. J., Hanning S. M., Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. Vol. 23, № 10. P. 942–952.
35. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis / L. Scorzoni et al. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 22, № 7. P. 887–888.

36. Stephenson-Famy A., Gardella C. Herpes Simplex Virus Infection during pregnancy. *Obstetrics and Gynaecology Clinics of North America*. 2014. Vol. 41, № 4. P. 601–614.

37. Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia / D. Venugopal et al. *Journal of Medical Mycology*. 2021. Vol. 31, № 2. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.101049.