

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З
ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм23(2,6з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація
Ганна ДОЇЖДЖАК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

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

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням з розроблення складу вагінальних супозиторіїв на основі АФІ природного походження – ефірних олій.

Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел. Список літератури містить 25 джерел. Робота ілюстрована 7^{ма} рисунками та 4^{ма} таблицями.

Ключові слова: супозиторії, технологія, екстемпоральний, супозиторна основа, ефірна олія

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the research on development of vaginal suppositories based on API of natural origin – essential oils.

The qualification work is set out on 48 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references. The bibliography contains 25 sources. The work is illustrated with 7 figures and 4 tables.

Key words: suppository, technology, extemporaneous, suppository base, essential oil.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЕФІРНИХ ОЛІЙ У СКЛАДІ СУПОЗИТОРІЇВ.....	7
1.1 Перспективи використання ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв.....	7
1.2 Обмеження застосування ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв.....	14
1.3 Переваги натуральних антибактеріальних засобів у порівнянні з синтетичними.....	20
Висновок до розділу 1.....	25
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	27
2.1 Об'єкти дослідження.....	27
2.2 Методи дослідження.....	28
Висновки до розділу 2.....	30
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА.....	31
3.1 Аналіз ринку супозиторіїв на основі ефірних олій.....	31
3.2 Обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чайного дерева.....	36
Висновок до розділу 3.....	43
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46

ВСТУП

Актуальність. Патології вагінальної сфери, такі як бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз (молочниця) та змішані інфекції, залишаються одними з найпоширеніших причин звернення жінок до гінеколога. Ці стани супроводжуються порушенням мікробіоценозу, дискомфортом, запаленням і значно знижують якість життя. Зростання резистентності збудників до стандартних антибіотиків та антимікотиків, а також побічні ефекти від їх застосування (порушення мікрофлори, алергічні реакції) створюють потребу у пошуку нових ефективних та безпечних альтернатив або доповнень до існуючих терапевтичних схем.

Ефірна олія чайного дерева має комплексну, науково підтверджену антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність. Її ефективність проти таких збудників, як *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*, демонструється *in vitro*. Ключові компоненти (терпінени, цинеол) здатні порушувати цільові структури клітин мембран мікроорганізмів, що знижує ймовірність розвитку резистентності. Крім того, олія виявляє імуномодуючу та регенераторну дію, що є критично важливим для відновлення пошкодженого епітелію та здорового мікробіоценозу після перенесеної інфекції.

Вагінальні супозиторії є оптимальною формою для лікування гінекологічних захворювань, оскільки забезпечують пряму та локальну доставку активної речовини в осередок ураження, швидкий початок дії, виключення ефекту першого проходження через печінку та зменшення системних побічних ефектів. Розробка супозиторіїв саме на жировій основі (наприклад, з використанням твердих жирів, поліетиленоксиду) дозволяє забезпечити тривалу та поступову експозицію активної речовини, що підвищує ефективність терапії.

Зростаюча популярність серед населення та лікарів фітопрепаратів та засобів на основі сировини природного походження зумовлена їх сприйняттям як більш «безпечних» та фізіологічних. Однак актуальність полягає не просто у використанні природного компонента, а в його науково обґрунтованому впровадженні у стандартизовану, стабільну та ефективну лікарську форму, яка забезпечує точну дозування та відтворюваність клінічного ефекту.

Актуальність розробки полягає також у необхідності подолання специфічних технологічних труднощів: забезпечення фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності ефірної олії в композиції, поєднання гідрофобної олії з компонентами основи, збереження повноти її фармакологічного потенціалу під час виробництва та зберігання. Оптимізація складу основи для досягнення необхідних реологічних властивостей (легкість введення, швидкість розплаву при температурі тіла), а також включення допоміжних речовин (емульгаторів, антиоксидантів) для підвищення біодоступності є сучасними науково-практичними завданнями.

Таким чином, розробка вагінальних супозиторіїв на основі ефірної олії чайного дерева є актуальним напрямом, що відповідає сучасним вимогам ефективної, безпечної та раціональної терапії гінекологічних інфекцій. Вона поєднує в собі відповідність на клінічну потребу, використання дієвого природного активного фармацевтичного інгредієнта з широким спектром дії, оптимальну лікарську форму та необхідність вирішення інноваційних технологічних завдань. Це дозволить запропонувати на ринок новий конкурентноздатний препарат для місцевого лікування та профілактики, здатний доповнити або частково замінити традиційні синтетичні засоби.

Метою нашої роботи є розроблення лікарського препарату у формі вагінальних супозиторіїв на основі чайного дерева.

Завдання дослідження

Для успішного досягнення поставленої мети дослідження були сформульовані та визначені наступні основні **завдання**:

- Оцінити перспективи використання та можливі обмеження ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв.
- Провести порівняльний аналіз переваг та недоліків традиційних антибактеріальних засобів та ефірних олій.
- Провести аналіз ринку супозиторіїв, до складу яких входять ефірні олії.
- Розробити склад вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чайного дерева.

Об'єкт дослідження. Лікарська форма (вагінальні супозиторії) та активні компоненти, зокрема, супозиторні основи та ефірні олії, зразки вагінальних супозиторіїв з різним вмістом ефірних олій.

Предмет дослідження. Дослідження з розробки складу вагінальних супозиторіїв на основі ефірної олії чайного дерева.

Методи дослідження. Дизайн дослідження включав низку органолептичних (візуальний огляд, колір, запах), організаційно-економічних та статистичних методів аналізу, спрямованих на детальне дослідження з розробки складу вагінальних супозиторіїв.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в результаті даного дослідження дані мають велике практичне значення для фармацевтичної галузі, в. т. ч. для розширення асортименту екстемпорального виробництва.

Апробація результатів дослідження і публікації. Елементи експериментальної частини кваліфікаційної роботи були викладені на круглих столах та семінарах кафедри аптечної технології ліків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел. Список літератури містить 25 джерел. Робота ілюстрована 7^{ма} рисунками та 4^{ма} таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЕФІРНИХ ОЛІЙ У СКЛАДІ СУПОЗИТОРІЇВ

1.1 Перспективи використання ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв

Використання рослинних екстрактів та ароматичних олій для лікування жіночих хвороб має тисячолітню історію. В стародавніх цивілізаціях Єгипту, Месопотамії, Індії (Аюрведа) та Китаю зафіксоване застосування пахощів, мазей та тампонів, просочених рослинними витяжками, для лікування запальних захворювань, порушень менструального циклу, поліпшення тону. Наприклад, мирра, ладан і сандал використовувалися через свої антисептичні та заживлювальні властивості.

У середньовічній Європі знахарки та лікарі використовували відвари ромашки, календули, шавлії для спринцювань та аплікацій. Проте наукове вивчення ефірних олій (ЕО) почалося лише на початку XX століття з розвитком органічної хімії. Винахід парової дистиляції дозволив отримувати чистіші концентрати.

У XX столітті, з розквітом синтетичної фармакології, традиційні методи відійшли на другий план. Однак останніми десятиліттями, через зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, посилення побічних ефектів від синтетичних препаратів та попиту на “натуральну” медицину, інтерес до ЕО в гінекології відродився у новому, науковому форматі [3, 6].

Сучасна медицина розглядає ЕО не як панацею, а як потенційний джерело нових біоактивних сполук та допоміжний компонент комплексної терапії. Основні проблеми, для яких досліджуються вагінальні супозиторії з ЕО:

- Бактеріальний вагіноз: пошук альтернатив метронідазолу та кліндаміцину.
- Рецидивуюча вульвовагінальна кандидозна інфекція (молочниця): опір *Candida spp.* до азолових препаратів.
- Неспецифічні кольпіти: як протизапальний засіб.
- Підтримка мікробіому: деякі ЕО можуть стимулювати зростання лактобактерій.
- Супозиторії з репаративними властивостями при атрофічних змінах або після процедур.

Перевагою супозиторіїв є локальна дія, висока біодоступність у місці патології та мінімальний системний вплив [3, 6].

Основні ефірні олії, що досліджуються для вагінального застосування: властивості та механізми дії

- Чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*, рис. 1.1): Найбільш досліджена ЕО в гінекології. Основний активний компонент – терпінен-4-ол. Має доведену *in vitro* та *in vivo* протигрибкову (проти *Candida albicans*, *C. glabrata*), антибактеріальну (проти *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*) та протизапальну дію. Механізм: порушення цілісності клітинних мембран мікроорганізмів.



Рис. 1.1 Ефірна олія чайного дерева

- Орегано (*Origanum vulgare*, рис. 1.2): Потужний антисептик завдяки високому вмісту карвакролу та тимолу. Ефективна проти бактерій, грибків та найпростіших (напр., *Trichomonas vaginalis*). Через високу агресивність вимагає обов'язкового розведення та ретельної перевірки на переносимість.



Рис. 1.2 Ефірна олія орегано

- Лаванди (*Lavandula angustifolia*, рис. 1.3): Поєднує антимікробні (завдяки ліналоолу та ліналілацетату) та релаксуючі, спазмолітичні властивості. Може бути корисним при больових синдромах та для зменшення стресу.



Рис. 1.3 Ефірна олія лаванди

- Гвоздики (*Syzygium aromaticum*, рис. 1.4): Висока протигрибкова та антибактеріальна активність (ейгенол). Досліджується для подолання біоплівки *Candida*.



Рис. 1.4 Ефірна олія гвоздики

- Ромашки лікарської (*Matricaria recutita*, рис. 1.5): Протизапальна, заспокійлива, заживлювальна дія (бисаболол, хамазулен). Ідеально підходить для супозиторіїв при подразненні, сухості, неспецифічних кольпітах.



Рис. 1.5 Ефірна олія ромашки лікарської

- Тим'яну (*Thymus vulgaris*, рис. 1.6): Аналогічно орегано, має виражену антимікробну дію (тимол).



Рис. 1.6 Ефірна олія тим'яну

Важливим є те, що ЕО завжди використовуються в розведенні (зазвичай 1-5%) в інертній основі (напр., масло какао, кокосова олія, поліетиленгліколь, гідрогель), оскільки у чистому вигляді можуть викликати сильне подразнення, опік слизової та алергічні реакції [5, 10, 25].

Фармакотехнічні аспекти: інкапсуляція, основи для супозиторіїв, проблеми стабільності та вивільнення. Це ключовий розділ для практичної реалізації.

Вибір основи визначає швидкість вивільнення, стабільність ЕО та комфорт.

- Липоаїльні (жирові): Масло какао, кокосова олія, тверді жири (Suprocire). Плюси: природні, добре розчиняють ЕО, зберігають вологість. Мінуси: можуть бути нестабільними, обмежений термін придатності.
- Гідрофільні (водорозчинні): Поліетиленгліколь (ПЕГ), гліцеринові желатини. Плюси: стабільність, точне дозування, не залишають плям. Мінуси: можуть викликати відчуття печіння, погано розчиняють ЕО (потрібні емульгатори).

- Гелеві основи: На основі карбополу, гіалуронової кислоти. Сучасний тренд – дозволяють створювати системи з контрольованим вивільненням, поєднувати ЕО з іншими активними речовинами (пробіотики, молочна кислота) [2, 9, 19-21].

ЕО чутливі до окиснення, світла, температури. Потрібне додавання антиоксидантів (токоферол, аскорбільний пальмітат). Інкапсуляція ЕО в ліпосоми, наночастки циклодекстрину різко підвищує стабільність, знижує дратівливу дію, покращує біодоступність і забезпечує пролонгований ефект [3, 23, 24].

Технологія виробництва: Важливо забезпечити однорідне розподілення ЕО в основі. Часто використовується метод емульгування або розчинення ЕО в масовій частці основи при контрольованій температурі (щоб уникнути випаровування летких компонентів).

Численні публікації підтверджують ефективність ЕО чайного дерева, орегано, лаванди проти патогенів *in vitro*. На моделях щурів з кандидозом вагінальні супозиторії з ЕО демонстрували ефективність, порівнянну з клотримазолом. Доведено, що інкапсуляція ЕО в наночастки підвищує ефективність у 2-4 рази.

Клінічні дослідження на людях обмежені, часто мають методологічні недоліки (мала вибірка, відкриті дизайни).

- Чайне дерево: рандомізоване контрольоване дослідження (2015) показало, що супозиторії з маслом чайного дерева (40 мг) були ефективними при бактеріальному вагінозі, але менше, ніж метронідазол. Інше дослідження (2019) підтвердило їх ефективність як допоміжного засобу при рецидивуючій молочниці.

- Комбінації: дослідження супозиторіїв з комплексом ЕО (чайне дерево, лаванда, мирт) демонстрували позитивні результати при неспецифічних кольпітах, поліпшення стану мікробіому.
- Систематичні огляди: вказують на перспективність ЕО, але зазначають необхідність більших, якісних RCT (рандомізованих контрольованих досліджень) [2, 7].

Головний ризик – контактний дерматит, опік, подразнення слизової. Вимагає обов'язкового проведення тестів на шкірну чутливість та використання адекватних концентрацій. У супозиторіях застосовуються концентрації значно нижчі, ніж у косметичних засобах для шкіри.

Вплив на вагінальний мікробіом: критично важливий аспект. Ідеальний препарат має пригнічувати патогени, не зашкоджуючи лактобактеріям. Деякі дослідження показують, що низькі концентрації ЕО чайного дерева можуть бути селективними. Однак потрібні глибші дослідження метагеномним аналізом.

Гормональна (естрогенна) активність: деякі фітохімічні сполуки в рослинах (фітоестрогени) можуть імітувати дію естрогенів. Прямі дослідження на ЕО в супозиторіях відсутні, але теоретично використання ЕО сої, анісу тощо може мати ефект. Це потребує окремого вивчення, особливо для пацієнток з гормонозалежними станами.

Якість сировини: від якості та хемотипу ЕО залежить її безпека та ефективність. Необхідний контроль на пестициди, важкі метали, фальсифікацію [5, 10, 25].

Правові та регуляторні аспекти (зокрема, в Україні та ЄС).

ЄС: ЕО в супозиторіях можуть розглядатися як:

- Лікарський засіб: Якщо заявлено лікувальні властивості. Потрібна реєстрація за процедурою ЕМА (Європейської агенції з лікарських засобів) з наданням повного досьє безпеки та ефективності (доклінічні, клінічні дані). Це довгий і дорогий шлях.

- Засіб догляду/косметика (вагінальна): Можна реєструвати як косметичний продукт, але забороняється робити медичні заяви (“лікує молочницю”). Дозволяється заяви про “гігієну”, “підтримку мікрофлори”, “відчуття комфорту”.
- Дієтична добавка: Не застосовується до вагінальних форм.

Україна: ситуація аналогічна.

- Лікарський засіб: Реєстрація Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Потрібне надання повного пакету документів згідно з вимогами. На сьогодні зареєстрованих лікарських супозиторіїв з ЕО в Україні практично немає.
- Косметичний засіб/засіб догляду: Реєстрація через Держспоживслужбу. Це основний шлях для появи таких продуктів на ринку. Вони часто позиціонуються як “інтимні коректори мікрофлори” тощо.

Отже, більшість сучасних продуктів з ЕО на ринку – це засоби догляду, що обмежує їх використання в медичній практиці як ліків. Для інтеграції в протоколи лікування потрібні серйозні інвестиції в клінічні дослідження та реєстрацію як лікарських засобів.

1.2. Обмеження застосування ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв

Інтерес до використання ефірних олій у гінекології, зокрема у формі вагінальних супозиторіїв, закономірно зростає на хвилі попиту на натуральну терапію та пошуку альтернатив антибіотикам. Однак ентузіазм щодо їх потенційних переваг часто випереджає критичне усвідомлення існуючих обмежень та ризиків. Вагінальна слизова оболонка є динамічною та чутливою екосистемою з унікальним рН, мікробіомом та імунологічними характеристиками. Введення в неї висококонцентрованих сумішей біоактивних летких сполук, якими є ефірні олії, потребує надзвичайної

обережності та ґрунтується на принципі “не нашкодити”. Обмеження їх застосування носять комплексний характер, починаючи з фундаментальних властивостей самих олій, через технологічні бар’єри, недостатність доказової бази і закінчуючи правовими та етичними рамками [2, 6].

Першим і найбільш критичним обмеженням є потенційна цитотоксичність та дратівлива дія ефірних олій на делікатний епітелій вагіни. Більшість ефірних олій, що проявляють потужну антимікробну активність (наприклад, орегано, часник, гвоздика, кориця), містять високі концентрації фенольних сполук (карвакрол, тимол, ейгенол) або альдегідів (цинамальдегід). Ці компоненти, механізм дії яких полягає у порушенні ліпідних мембран мікроорганізмів, не є селективними. У високих концентраціях вони однаково ефективно можуть пошкоджувати мембрани еукаріотичних клітин слизової оболонки, приводячи до локального хімічного опіку, десквамації епітелію, вираженого запалення, відчуття печіння, болю, гіперемії та навіть формування виразок. Навіть олії, що вважаються “м’якими” (лаванда, ромашка), у чистому вигляді або при підвищеній концентрації здатні викликати контактні дерматити та алергічні реакції. Вагінальна слизова, особливо в періоди гормональних змін (лактація, менопауза) або на фоні існуючого запального процесу, ще більш вразлива. Тому застосування будь-яких ефірних олій у супозиторіях вимагає їх обов’язкового розведення в інертній основі до концентрацій, як правило, не вищих за 1-3%, що значно обмежує можливу дозування активної речовини та може знижувати терапевтичний ефект. Визначення точної безпечної та ефективної концентрації для кожної окремої олії є нетривіальним завданням і потребує спеціальних доклінічних тестів на моделях вагінального епітелію [5, 10].

Ідеальний місцевий антисептик для вагіни повинен пригнічувати патогенну флору, не зашкоджуючи домінантним коменсалам — лактобактеріям, які є основою захисного бар’єру. Фундаментальним обмеженням багатьох ефірних олій є відсутність такої селективності.

Дослідження *in vitro* демонструють, що олії чайного дерева, орегано або тим'яну в бактеріостатичних концентраціях часто однаково пригнічують ріст як *Gardnerella vaginalis*, так і *Lactobacillus* spp. Таким чином, лікування, наприклад, бактеріального вагінозу, може призвести до ерадикації не лише патогену, але й залишкових лактобактерій, що створює вакуум і може сприяти ще більш швидкому рецидиву або колонізації іншими збудниками. Це суттєво обмежує їх застосування як монотерапії. Перспективою може бути комбінування дуже низьких, селективних доз ефірних олій з пре- або пробіотиками (лактобактеріями) в одній лікарській формі, але технологічно це надзвичайно складно, оскільки потужні антимікробні компоненти олій знищують живі бактерії під час зберігання. Також існує гіпотетичний ризик порушення тонкої рівноваги мікробіому навіть при використанні “м'яких” олій, оскільки довгостроковий вплив будь-яких антимікробних агентів може зрушити співвідношення мікроорганізмів непередбачуваним чином [5, 25].

Ефірні олії є складними сумішами десятків летких терпенових та ароматичних сполук, чутливих до окиснення, дії світла, тепла та кисню. Прогресивне окиснення призводить не лише до втрати аромату, але й до зміни біологічної активності, а іноді — до утворення нових сполук з підвищеною сенсibiliзуючою здатністю. Наприклад, окиснення монотерпенів (лімонену, пінену) у складі цитрусових або хвойних олій може призвести до утворення продуктів, що викликають алергію. У контексті вагінального супозиторія, який зазвичай зберігається при кімнатній температурі, забезпечити довгострокову стабільність летких компонентів є серйозною технологічною проблемою. Основа супозиторія (жирова чи гідрофільна) також взаємодіє з компонентами олії, можливо, прискорюючи їх деградацію. Це обмежує термін придатності готового продукту та вимагає включення антиоксидантів (наприклад, токоферолу), що додає складності формулюванню. Крім того, нерівномірне вивільнення ефірної олії з основи може призводити до локальних “сплесків”

концентрації, що збільшує ризик подразнення, або, навпаки, до недостатньої біодоступності в потрібний час [4, 8, 18].

Одним із найсуттєвіших обмежень для широкого медичного застосування є критичний дефіцит якісних клінічних досліджень, що відповідають сучасним стандартам доказової медицини. Більшість наявних даних походить з досліджень *in vitro* (в пробірці), результати яких не можуть бути прямо екстрапольовані на складне *in vivo* середовище вагіни, де присутні слиз, біоплівки, мінливий рН та імунні фактори. Клінічні дослідження на людях, як правило, мають серйозні методологічні вади: невеликий розмір вибірки, відсутність рандомізації або сліпого контролю, неточні критерії включення та оцінки результату, короткий термін спостереження. Часто відсутній порівняльний аналіз зі стандартними методами лікування. Більшість робіт описують лише суб'єктивне покращення симптомів без мікробіологічного підтвердження ерадикації збудника. Майже повністю відсутні довгострокові дослідження безпеки, що оцінюють ризик рецидивів, змін мікробіому чи потенційного канцерогенного впливу при тривалому використанні. Ця ситуація робить неможливим формулювання стандартизованих клінічних протоколів, визначення оптимальних доз, схем лікування та показань. Лікар не має в своєму розпорядженні надійних даних для прийняття рішення про призначення такого засобу, що залишає його використання в сфері емпіричної або альтернативної терапії з непередбачуваним результатом [5, 10, 25].

Вагінальна слизова оболонка демонструє високу індивідуальну варіабельність у чутливості до хімічних речовин. Те, що є безпечним для однієї пацієнтки, може викликати серйозну алергічну реакцію у іншій. Ефірні олії містять десятки потенційних алергенів (наприклад, ліналоол, гераніол, цитраль, ейгенол), які при контакті зі слизовою можуть спровокувати реакції гіперчутливості IV типу (алергічний контактний дерматит) або навіть негайні реакції. Проблема ускладнюється тим, що стандартні апікальні патч-тести

проводяться на шкірі спини, і їх результати не повністю корелюють з реакцією слизової оболонки. Крім того, сенсibilізація могла відбутися раніше через використання косметики чи побутової хімії, що містять ці ж компоненти. Перед початком лікування практично неможливо достовірно передбачити переносимість, що створює ризик для пацієнтки, особливо при самостійному застосуванні без нагляду лікаря. Також важливо враховувати потенційну системну абсорбцію активних компонентів через вагінальну слизову, що може призвести до непередбачуваних системних ефектів у пацієнток з печінковою або нирковою недостатністю, а також взаємодія з іншими лікарськими засобами, які приймає пацієнтка.

Вагінальна терапія ефірними оліями в період вагітності є абсолютно протипоказаною без глибокого наукового обґрунтування, якого на сьогодні немає. Окрім локальних ризиків, існує потенційна загроза системної абсорбції та тератогенного впливу. Багато ефірних олій (наприклад, шавлія, рута, полино, жасмін, ялівець) традиційно вважаються абортивними або здатними викликати скорочення міометрія. Навіть олії, що вважаються безпечними, не проходили клінічних випробувань на вагітних жінках через очевидні етичні обмеження. У період лактації також існує потенціал проникнення компонентів у грудне молоко. Окреме питання — вплив на гормональний баланс. Деякі рослинні екстракти містять фітоестрогени, і хоча їх концентрація в ефірних оліях, отриманих паровою дистиляцією, як правило, низька (оскільки фітоестрогени не леткі), повної впевненості в їх нейтральності немає. Для пацієнток з гормонозалежними патологіями (ендометріоз, міома, рак молочної залози в анамнезі) будь-який, навіть мінімальний, естрогеноподібний вплив може бути небажаним. Це суттєво звужує потенційну популяцію застосування [5, 10, 25].

З правової точки зрення, позиціонування продукту як лікарського засобу або засобу догляду кардинально змінює вимоги до нього. Для реєстрації вагінальних супозиторіїв з ефірними оліями як лікарського засобу в Україні

або країнах ЄС необхідно надати повний досвід доклінічних та клінічних даних, які доводять їх ефективність, безпеку та якість. Цей процес надзвичайно витратний і тривалий. Більшість виробників обходять це обмеження, реєструючи продукцію як косметичні засоби інтимного догляду або дієтичні добавки (хоча останнє для супозиторіїв не завжди правомірно). У такому разі на упаковці заборонено вказувати лікувальні властивості (“лікує молочницю”, “знищує бактеріальний вагіноз”), дозволяються лише загальні фрази про “підтримку мікрофлори”, “відновлення комфорту”, “гігієну”. Це вводить споживача в оману, оскільки пацієнтка купує такий засіб з лікувальною метою, не маючи гарантії його ефективності, стандартизації та безпеки у заявленому контексті. Лікар, у свою чергу, не може офіційно рекомендувати такий косметичний продукт у рамках лікувального протоколу, що створює правову невизначеність. Ця регуляторна “сіра зона” є серйозним бар’єром для інтеграції ефірних олій в офіційну медицину [5, 10].

Широкий розголос про “натуральність” та “безпеку” ефірних олій в інтернеті та соціальних мережах призводить до неконтрольованого самолікування. Жінки, намагаючись уникнути візиту до лікаря або розчарувавшись у традиційних методах, можуть самостійно виготовляти та вводити супозиторії з чистими або неправильно розведеними оліями. Це пряма дорога до важких хімічних опіків, виразок, посилення запалення, алергічних реакцій та порушення мікробіому, що значно ускладнює подальше професійне лікування. Крім того, сприйняття таких засобів як “нешкідливої альтернативи” може призвести до запізненого звернення за медичною допомогою при серйозних станах, наприклад, захворюваннях, що передаються статевим шляхом, які вимагають негайної антибіотикотерапії. Таким чином, етичним обмеженням є необхідність чіткої комунікації з пацієнтками про потенційні ризики, недостатність доказів та недопустимість самолікування, а також відповідальність виробників і розповсюджувачів за некваліфіковані лікувальні заяви.

Подолання багатьох обмежень (дратівливості, нестабільності, неселективності) теоретично можливе завдяки сучасним фармакотехнологіям. Інкапсуляція ефірних олій у ліпосоми, наноемульсії або циклодекстринові комплекси може значно підвищити їх стабільність, знизити токсичність і забезпечити контрольоване вивільнення. Однак розробка та масштабування таких технологій для вагінальних супозиторіїв є технічно складною та дорогою задачею. Вона вимагає високих інвестицій у дослідження та розробки, спеціального обладнання та контролю якості. Кінцева вартість такого “нано-супозиторія” може бути на порядок вищою за вартість звичайного антибіотика, що робить його економічно не вигідним як для систем охорони здоров’я, так і для споживача. Це економічне обмеження стримує інтерес великих фармацевтичних компаній до інвестування в цей напрямок [5, 10, 25].

1.3 Переваги натуральних антибактеріальних засобів у порівнянні з синтетичними

Світ стоїть на порозі постантибіотикової ери, коли звичні інфекції знову стають смертельно небезпечними через поширення антимікробної резистентності. Ця глобальна криза змушує науку з новою силою звертатися до джерел, що століттями служили людству — до рослинного світу та інших природних джерел біоактивних сполук. Обговорення переваг натуральних антибактеріальних засобів перед синтетичними потребує об’єктивності та розуміння, що йдеться не про повну заміну, а про потенційне доповнення та розширення арсеналу боротьби з інфекціями. Натуральні засоби, до яких відносяться екстракти рослин, ефірні олії, бактеріоцини, ферменти та пептиди тваринного походження, демонструють низку унікальних властивостей, які можуть бути стратегічно важливими в сучасних умовах [6].

Однією з фундаментальних переваг багатьох натуральних антибактеріальних агентів є надзвичайна складність та різноманітність їх хімічного складу. Наприклад, одна ефірна олія може містити понад сотню

різних летких сполук: моно- та сесквітерпени, феноли, альдегіди, кетони, спирти. Ця синергетична суміш діє на бактеріальну клітину не через одну-єдину мішень, як це характерно для більшості синтетичних антибіотиків (наприклад, інгібітори синтезу білка або клітинної стінки), а за рахунок багатокомпонентного впливу. Компоненти можуть одночасно руйнувати ліпідний бішар клітинної мембрани, інактивувати ключові ферменти, порушувати протонний рушій, денатурувати білки та взаємодіяти з ДНК. Така полівалентна атака на декілька мішеней одночасно робить розвиток резистентності до природної суміші значно складнішим і повільнішим. Бактерії еволюційно пристосовані вдосконалювати конкретні механізми захисту (наприклад, модифікувати мішень або продукувати інактивуючі ферменти) проти однієї хімічної речовини. Однак розробити одночасні мутації для захисту від десятків різних сполук, що діють різними шляхами, є майже неможливим замовленням. Це знижує ризик виникнення перехресної резистентності з існуючими синтетичними антибіотиками, що відкриває перспективи для лікування інфекцій, викликаних мультирезистентними штамми [5, 25].

Багато натуральних антибактеріальних сполук еволюціонували не просто як токсини, а як складні сигнальні молекули для комунікації між рослинами, мікроорганізмами та навколишнім середовищем. Це надає їм специфічних властивостей. Наприклад, деякі флавоноїди та фенольні кислоти здатні не лише пригнічувати ріст бактерій, але й порушувати процес їх кворум-сенсингу — системи хімічної комунікації, за допомогою якої бактерії координують колективну поведінку, включаючи утворення біоплівки. Біоплівка є ключовим фактором вірулентності та стійкості при хронічних інфекціях (наприклад, при ранах, катетер-асоційованих інфекціях, хронічному отиті). Синтетичні антибіотики часто неефективні проти бактерій у біоплівках через знижену проникність та метабічну неактивність клітин. Природні агенти, здатні порушувати формування біоплівки або руйнувати її матрикс,

можуть робити мікроорганізми знову вразливими до дії антибіотиків та імунної системи. Ця властивість дії не на живучість клітини, а на її патогенний потенціал, представляє особливий інтерес для розробки антивірулентних стратегій, які чинять менший селективний тиск і, відповідно, менше сприяють розвитку резистентності.

Багато рослинних екстрактів та природних сполук проявляють не пряму бактерицидну дію, а опосередковану, посилюючи власні захисні механізми організму. Вони можуть виступати імуномодуляторами: стимулювати проліферацію та активність лейкоцитів, підвищувати фагоцитоз, посилювати продукцію антитіл та інтерферону. Наприклад, алкалоїд берберин або полісахариди з ехінацеї демонструють помітну імуностимулюючу активність. Таким чином, натуральний агент працює не замість імунної системи, а разом з нею, що є принципово іншим підходом порівняно з більшістю синтетичних антибіотиків, які лише безпосередньо вбивають бактерії. Крім того, важливою перевагою є часто поєднання антибактеріальної та протизапальної дії в одній речовині. Інфекційний процес нерозривно пов'язаний із запаленням. Такі сполуки, як куркумін, ресвератрол або катехіни зеленого чаю, здатні одночасно пригнічувати ріст патогенів і модулювати запальну відповідь, знижуючи рівень провоспальних цитокінів (наприклад, фактору некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6). Це допомагає не тільки боротися з причиною інфекції, але й зменшувати патологічні наслідки запалення для тканин організму [24, 25].

Хоча вузькоспецифічна дія синтетичних препаратів є перевагою для цілеспрямованої терапії, вона ж обмежує їх застосування при змішаних інфекціях або при відсутності точного мікробіологічного діагнозу. Багато натуральних засобів, зокрема ефірні олії та екстракти прополісу, володіють широким спектром антимікробної активності, охоплюючи грам-позитивні та грам-негативні бактерії, гриби, найпростіших і навіть віруси з ліпідними оболонками. Це робить їх цінними для місцевого застосування при

інфікованих ранах, дерматологічних інфекціях, оральній гігієні, де етіологія часто змішана. Більш того, дослідження неодноразово демонстрували, що такі природні агенти залишаються ефективними проти бактеріальних штамів, що виробляють бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС) або метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). Наприклад, ефірна олія чайного дерева або гвоздики може успішно пригнічувати ріст MRSA *in vitro*. Ця ефективність зберігається саме через відмінні від класичних антибіотиків механізми дії, до яких у бактерій ще не вироблено захисту.

Одним із серйозних недоліків системних синтетичних антибіотиків широкого спектра є їх руйнівний вплив на коменсальну мікрофлору кишечника, шкіри та слизових оболонок, що призводить до дисбіозу, діареї, підвищеного ризику колонізації резистентними бактеріями та грибкових інфекцій. Багато натуральних антибактеріальних агентів, завдяки їх полівалентній дії та природному походженню, можуть проявляти певну ступінь селективності або, принаймні, мати менш тривалий та глибокий вплив на мікробіом, особливо при місцевому застосуванні. Деякі дослідження вказують, що низькі концентрації окремих фітопрепаратів можуть пригнічувати патогени, не завдаючи значної шкоди лактобактеріям чи біфідобактеріям. Більш того, деякі рослинні волокна та поліфеноли, які самі мають антимікробну активність, слугують пребіотиками — субстратом для зростання корисної флори. Таким чином, потенційно можливий підхід, коли засіб одночасно пригнічує патогени та сприяє відновленню нормального мікробіоценозу, що є майже недосяжним для класичних антибіотиків [5, 10, 25].

Проблема забруднення навколишнього середовища залишками антибіотиків є глобальною. Вони потрапляють у воду та ґрунт зі стічними водами лікарень, тваринницьких комплексів та через невикористані ліки, створюючи постійний селективний тиск у природних екосистемах, що сприяє розповсюдженню генів резистентності серед екологічних бактерій. Більшість

натуральних антимікробних сполук, будучи продуктами біосинтезу, мають вищу ступінь біорозкладності. Мікроорганізми в навколишньому середовищі вже мають ферментативні шляхи для їх утилізації або розкладання. Це не означає повної безпеки (багато рослинні токсини також стійкі), але в цілому природні речовини менше накопичуються в екосистемах та формують менш тривалий селективний тиск, що є важливою екологічною перевагою в довгостроковій перспективі.

При місцевому застосуванні (на шкіру, слизові оболонки, для полоскання, інгаляцій) багато натуральних агентів демонструють кращий профіль безпеки порівняно з синтетичними місцевими антисептиками або антибіотиками, які можуть викликати контактні дерматити, сухість, атрофію шкіри або грибкові суперінфекції. Наприклад, мед мануки або екстракт календули при застосуванні на рани не тільки забезпечують антибактеріальний ефект, але й сприяють загоєнню, грануляції та епітелізації тканин, що є бажаним додатковим ефектом. Важливо розуміти, що ця перевага актуальна саме для місцевої терапії; системне застосування натуральних сполук також може супроводжуватися токсичністю, алергіями та взаємодією з ліками [5, 10].

У свідомості багатьох пацієнтів поняття “натуральний” асоціюється з “безпечним”, “м’яким” і “більш фізіологічним”. Це може підвищити комплаєнс – готовність пацієнта дотримуватися призначеного лікування, особливо в ситуаціях, де потрібна тривала профілактика або лікування хронічних станів. Також це відкриває можливості для паліативної чи допоміжної терапії у пацієнтів, які через страх побічних ефектів відмовляються від традиційних антибіотиків. Однак ця “перевага” має і зворотний бік, оскільки може сприяти необґрунтованому самолікуванню та недооцінці можливих ризиків, пов’язаних з навіть натуральними продуктами.

Висновки до розділу 1

1. Використання ефірних олій у складі вагінальних супозиторіїв є перспективним науково-практичним напрямом на стику фітотерапії, нанофармакології та клінічної гінекології. Реальними перевагами є широкий спектр антимікробної активності, потенціал для подолання резистентності та багатодієвість (антимікробна + протизапальна + репаративна).

Головними викликами залишаються: необхідність стандартизації сировини, подолання проблем стабільності та дратівливої дії за допомогою сучасних фармакотехнологій, проведення повноцінних клінічних досліджень та чітка регуляторна позиція.

Найближчі 5-10 років можна очікувати появи на ринку не як засобів догляду, а саме лікарських препаратів на основі стандартизованих композицій ЕО в інноваційних основах, призначених для специфічних нозологій, таких як допоміжна терапія рецидивуючого кандидозу або бактеріального вагінозу. Їх місце, швидше за все, буде в комбінованій або альтернативній терапії, особливо для пацієнок з непереносимістю стандартних ліків або стійкими формами інфекцій.

2. Перспективи застосування ефірних олій у вагінальних супозиторіях, хоча й існують, на сьогодні суттєво обмежені низкою взаємопов'язаних факторів: від притаманної їм агресивності та неселективності до відсутності міцної доказової бази та чітких регуляторних рамок. Основною перешкодою є конфлікт між потребою у достатній концентрації для досягнення антимікробного ефекту та вимогами безпеки для делікатної слизової оболонки. Найбільш реальним шляхом подолання цих обмежень є не використання олій у чистому вигляді, а розробка на їх основі стандартизованих, добре очищених активних фракцій або окремих синтезованих компонентів з відомим профілем безпеки, та їх подальша інкапсуляція в інноваційні лікарські форми. Поки ж такі продукти не пройдуть повний цикл клінічних випробувань, їх застосування має розглядатися з надзвичайною обережністю, виключно як

допоміжний засіб в окремих випадках і ніколи не повинно заміняти стандартну діагностику та лікування, призначені кваліфікованим лікарем. Головним пріоритетом залишається захист здоров'я пацієнтки, а не сліпий послід за трендом на натуральність.

3. Підводячи підсумки, важливо підкреслити, що переваги натуральних антибактеріальних засобів не роблять їх універсальною заміною синтетичним антибіотикам. Синтетичні препарати мають незмінні переваги: стандартизовану високу активність, чіткі фармакокінетичні параметри, доведену ефективність у серйозних системних інфекціях. Натуральні агенти слід розглядати як стратегічний резерв та джерело натхнення. Їх основні сильні сторони — це багатомодальність дії, здатність порушувати біоплівки, модулювати імунітет та протидіяти запаленню, а також потенціал для боротьби з резистентними штамами через унікальні механізми. Найбільш перспективними напрямками є не пряме використання сирих екстрактів, а: 1) виділення чи синтез окремих найбільш активних природних сполук і створення на їх основі нових лікарських засобів; 2) розробка комбінованих терапій, де натуральні агенти посилюють дію стандартних антибіотиків або роблять резистентні бактерії знову чутливими; 3) створення ефективних місцевих препаратів для лікування ран, інфекцій шкіри та слизових оболонок, де важлива не тільки антимікробна, але й регенеративна дія. Таким чином, майбутнє полягає не у протистоянні “натурального” та “синтетичного”, а у їх розумній інтеграції та синергії для подолання однієї з найбільших загроз сучасного суспільства — антимікробної резистентності.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

При дослідженні фармацевтичного ринку супозиторіїв з ефірною олією чайного дерева об'єктом виступив існуючий асортимент, наведений у Державному реєстрі лікарських засобів України [13].

Олія чайного дерева (Melaleucae aetheroleum)

Джерело: Європейська фармакопея, монографія *Tea Tree Oil* (Melaleucae aetheroleum)

Походження: ефірна олія, отримана паровою дистиляцією листя та молодих гілок *Melaleuca alternifolia*, *M. linariifolia*, *M. dissitiflora*.

Опис: прозора, рухлива, безбарвна або блідо-жовта рідина з характерним запахом.

Олія лаванди (Lavandulae aetheroleum)

Джерело: Європейська монографія ЕМА/НМРС (*Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum)

Походження: ефірна олія, отримана паровою дистиляцією квітучих верхівок *Lavandula angustifolia*.

Опис: прозора рідина з характерним ароматом лаванди.

Олія гвоздики (Caryophylli aetheroleum)

Джерело: Перелік монографій ESCOP (містить *Caryophylli aetheroleum*)

Прямої відкритої монографії Ph. Eur. у результатах пошуку не знайдено, але ESCOP підтверджує наявність фармакопейної монографії.

Походження: ефірна олія з бутонів або листя *Syzygium aromaticum*.

Опис: жовта або безбарвна рідина з характерним пряним запахом.

Олія тим'яну (Thymi aetheroleum)

Джерело: Європейська монографія ЕМА/НМРС (*Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., aetheroleum)

Походження: ефірна олія, отримана паровою дистиляцією листя та квітучих верхівок *Thymus vulgaris* або *Thymus zygis*.

Опис: прозора рідина з сильним ароматом тим'яну.

Олія ромашки аптечної (Chamomillae aetheroleum)

Прямої фармакопейної монографії Ph. Eur. або USP не знайдено. Проте ромашка широко описана у фармакопейних джерелах як лікарська рослина (квітки), а її ефірна олія входить до складу багатьох європейських фітопрепаратів.

Твердий жир кондитерський типу А (ДФУ 1 вид., с. 453) – біла крихка воскоподібна маса зі слабким специфічним запахом, гідрофобна супозиторна основа.

Усі АФІ, екціпієнти та реактиви, що використовувались, відповідали вимогам відповідної нормативної документації та мали належний термін придатності [1, 7, 11, 12].

2.2 Методи дослідження

Зовнішній вигляд

Оцінку супозиторіїв проводили відповідно до їх органолептичних показників: кольору, запаху, поверхні тощо.

Зовнішній вигляд отриманих супозиторіїв оцінювали згідно загальної статті на лікарську форму «Лікарські засоби для вагінального застосування» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1080).

Середня вага супозиторіїв

Визначення середньої маси супозиторіїв проводили згідно з ДФУ, вид. 2, розділ 2.9.5. Кожну одиницю зважували окремо, а потім розраховували середню масу. Відхилення повинно бути не більше $\pm 5\%$.

Однорідність

Визначення однорідності супозиторіїв контролювали візуально відповідно до загальноприйнятої статті «Лікарські засоби для вагінального застосування» ДФУ, вид. 2, Т. 1, с. 1080. У масі супозиторію не повинно бути

плям, допускається наявність повітряного стрижня або воронки. Дослідження проводили для кожної серії виготовлених супозиторіїв.

Економічний аналіз

При проведенні аналізу ринку користувались загальновідомими методами математичного та статистичного аналізу [15, 17, 22].

Статистичний аналіз результатів дослідження (ДФУ 2.1., розділ 5.3).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1, розділ 5.3.

Висновки до розділу 2

1. Описано використовувані об'єкти дослідження, які були використані в експериментальній частині роботи з розроблення складу вагінальних супозиторіїв на основі ефірної олії чайного дерева, зокрема властивості активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

2. Вибрано та описано вимоги фармакотехнологічних, економічних та статистичних методів, які були використані в експериментальній частині.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА

3.1 Аналіз ринку супозиторіїв на основі ефірних олій

Аналіз фармацевтичного ринку супозиторіїв, до складу яких входить ефірні олії, включав 7 наявних на фармацевтичному ринку України та 1 німецький засіб, який відноситься до цільового пошуку (табл. 3.1).

Переважає більшість таких препаратів має протизапальну, антисептичну, спазмолітичну дію та призначена для лікування захворювань сечостатевої системи (простатит, уретрит, цистит) та геморою.

Ефірні олії рідко використовуються по одинці. Найчастіше це композиції кількох олій (наприклад, сосни, шавлії, апельсина) або комбінація з іншими діючими речовинами (наприклад, іхтіол, цинк, нітрофурал).

Ефірні олії в супозиторіях найчастіше використовують у двох сегментах: інтимна гігієна та легкі запальні стани (чайне дерево, календула, обліпиха) та проктологія/геморой (обліпиха, календула, евкаліпт).

Частина продуктів є саме лікарськими засобами (з АТС), частина – косметичні або парафармацевтичні продукти, як вагінальні супозиторії Tea Tree Therapy, що позиціонується як засіб для підтримання рН та профілактики запалень, з акцентом на натуральність та антибактеріальні властивості олії чайного дерева (табл. 3.1).

Також, відомий препарат Вагікал, який містить настійку квіток календули, у т.ч. її ефірну похідні. Даний засіб виробляється у Польщі і використовується як протимікробний та антисептичний засіб у гінекології.

Таблиця 3.1

Асортимент супозиторіїв, до складу яких входять ефірні олії

Назва препарату	Склад (ефірні/жирні олії та основа)	АТС-код*	Виробник / країна
Tea Tree Therapy Suppositories For Vaginal Hygiene	Олія чайного дерева 200 мг у супозиторії, гідрогенізовані рослинні олії як основа	косметичний засіб, АТС не присвоєно	Tea Tree Therapy, США
Вагікал, вагінальні супозиторії	Настойка Calendula officinalis (екстракт квіток календули у жирній основі)	G01AX (інші протимікробні та антисептичні засоби для гінекології)	Herbapol Wrocław, Польща
Комбіновані ректальні супозиторії з евкаліптовою/ментоловою олією	Ефірні олії (евкаліпт, ментол, іноді камфора) + жирова основа, іноді місцеві анестетики/в'язучі	C05AX (інші засоби при геморої)	Різні локальні виробники

Найчастіші ефірні/жирні олії, які зустрічаються у складі супозиторіїв – ефірна олія чайного дерева, а також евкаліпту та шавлії.

Технологічні особливості. Більшість таких супозиторіїв мають жирову основу (тверді жири, гідрогенізовані рослинні олії, какао-масло), що добре сумісна з ліпофільними ефірними оліями, але вимагає контролю за: (1) рівномірністю розподілу олії, (2) стабільністю (окиснення), (3) подразнюючим потенціалом (особливо для чайного дерева, евкаліпта, ментолу).

Є чіткий тренд на натуральність + інтимне здоров'я: ефірні олії подаються як м'яка альтернатива синтетичним антисептикам, з акцентом на рН-баланс, мікробіом та комфорт. При цьому реальна доказова база часто обмежена, а формулювання балансують між косметикою та лікарським засобом, щоб спростити реєстрацію та маркетинг.

Препарат Tea Tree Therapy Suppositories For Vaginal Hygiene не є зареєстрованим лікарським засобом в Україні. Він інколи з'являється у продажу в інтернет-магазинах як косметичний засіб або імпортується із США. Типова ціна при імпорті складає 450–650 грн за упаковку (6 супозиторіїв).

Ціна сильно залежить від постачальника, бо це *не аптечний сегмент*.

Вагікал (Vagical) в Україні є зареєстрованим засобом. Ціна коливається: Вагікал №10 180–260 грн, Вагікал №6 130–180 грн.

Ціни стабільні, бо препарат давно на ринку й має кількох дистриб'юторів. Він доступний у більшості аптечних мереж в Україні.

Для обох препаратів було зроблено SWOT – аналіз.

Tea Tree Therapy Suppositories For Vaginal Hygiene

S — Strengths (сильні сторони)

- Натуральний склад, висока концентрація олії чайного дерева.
- Чітке позиціонування як засобу для інтимної гігієни.
- Популярність бренду Tea Tree Therapy у США.
- Відсутність синтетичних антисептиків — привабливо для прихильників «натурального» догляду.

W — Weaknesses (слабкі сторони)

- Не зареєстрований як лікарський засіб в Україні.
- Відсутність стабільної дистрибуції.
- Висока ціна порівняно з українськими аналогами.
- Обмежена доказова база щодо ефективності саме супозиторної форми з чайним деревом.
- Можливий подразнюючий ефект ефірної олії при високих концентраціях.

O — Opportunities (можливості)

- Зростання попиту на натуральні інтимні засоби.
- Можливість зайняти нішу «альтернативи синтетичним антисептикам».
- Потенціал для офіційної реєстрації як косметичного або медичного виробу.
- Розширення продажів через маркетплейси.

T — Threats (загрози)

- Конкуренція з дешевими українськими фітопрепаратами (обліпіха, календула).
- Недовіра до незареєстрованих засобів у медичній спільноті.
- Ризик блокування імпорту або нестабільності поставок.
- Можливі скарги на подразнення → негативні відгуки.

Вагікал (Vagical)

S — Strengths (сильні сторони)

- Зареєстрований лікарський засіб з чітким статусом.
- Доступний у більшості аптек України.
- Низька ціна та стабільна дистрибуція.
- Добре відомий лікарям, часто рекомендується при легких запальних станах.
- М'яка дія, хороша переносимість.
- Рослинний склад (календула), що підсилює довіру пацієнтів.

W — Weaknesses (слабкі сторони)

- Менш «модний» або «преміальний» імідж порівняно з імпортними натуральними засобами.
- Обмежений спектр дії (легкі запалення, репарація).
- Не містить ефірних олій у класичному розумінні — лише жиророзчинний екстракт.
- Може програвати у сприйнятті тим, хто шукає «щось сильніше».

O — Opportunities (можливості)

- Розширення рекомендацій серед гінекологів як безпечного фітопрепарату.
- Зростання попиту на натуральні та м'які засоби.
- Можливість створення нових форм (гелі, креми, комбіновані супозиторії).
- Позиціонування як засобу для відновлення слизової після терапії антисептиками/антибіотиками.

T — Threats (загрози)

- Конкуренція з обліпиховими супозиторіями (дуже сильний сегмент в Україні).
- Поява нових комбінованих фітопрепаратів.
- Можливе зниження попиту через агресивний маркетинг імпортних «натуральних» засобів.
- Чутливість до коливань цін на рослинну сировину.

Отже, попит на вагінальні супозиторії на основі чайного дерева та інших ефірних олій є, але лікарських препаратів, не вистачає для задоволення попиту з боку потенційних споживачів. Тому, розроблення складу вагінальних супозиторіїв на основі ефірної олії чайного дерева із додаванням інших ефірних олій, є актуальним та своєчасним завданням фармації.

3.2 Обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чайного дерева

Першим етапом нашої роботи було калібрування силіконової форми для виливання вагінальних супозиторіїв у формі кульок багаторазового використання [14].

Об'єктами дослідження виступили супозиторна основа твердий жир кондитерський типу А та силіконова форма багаторазова на 6 чарунок у формі кульок. В роботі користувалися фізичними та статистичними методами аналізу. Виливання супозиторної основи у форми проводили у за загальними правилами аптечної технології ліків.

Дослідження проводили для 5ти серій по 6 супозиторіїв, адже форма розрахована на отримання 6 супозиторіїв. Отримані результати наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Маса супозиторіїв на основі твердий жир кондитерський типу А

№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г	№ суп.	Маса, г
1	0,48	11	0,48	21	0,48
2	0,49	12	0,48	22	0,49
3	0,49	13	0,49	23	0,49
4	0,48	14	0,48	24	0,48
5	0,48	15	0,49	25	0,48
6	0,49	16	0,49	26	0,49
7	0,48	17	0,49	27	0,49
8	0,48	18	0,48	28	0,48
9	0,49	19	0,49	29	0,49
10	0,48	20	0,49	30	0,49

Статистичну обробку отриманих результатів проводять методом Монцевичюте-Эрингене. Похибка середніх арифметичних обчислюють за формулою :

$$m = \pm Sa \times k,$$

де m – похибка середнього арифметичного середньої маси супозиторіїв;

S – сума;

a – абсолютне числове значення відхилень від середньої маси без урахування знаків плюс та мінус;

k – величина, яка залежить від кількості варіантів, тобто кількість дослідів (n) для кожного зразка, у нашому випадку вона дорівнює 0,29004.

Отримані супозиторії являють собою кульки білого кольору, з гладенькою поверхнею без сколів і тріщин, на повздовжньому зрізі відсутні вкраплення та повітряні порожнини (рис. 3.1).

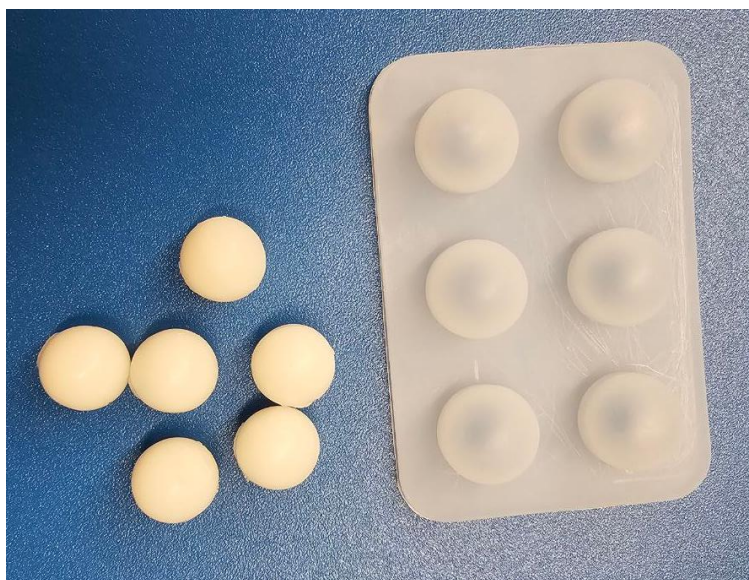


Рис. 3.1 Супозиторії вагінальні на основі твердий жир конд. типу А

$$d_{\text{середнє}} = \sum m_{\text{суп1-30}} / 30 = 0,49$$

0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01
0,49-0,49=0	0,48-0,49=-0,01	0,49-0,49=0
0,49-0,49=0	0,49-0,49=0	0,49-0,49=0
0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01
0,48-0,49=-0,01	0,49-0,49=0	0,48-0,49=-0,01
0,49-0,49=0	0,49-0,49=0	0,49-0,49=0
0,48-0,49=-0,01	0,49-0,49=0	0,49-0,49=0
0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01	0,48-0,49=-0,01
0,49-0,49=0	0,49-0,49=0	0,49-0,49=0
0,48-0,49=-0,01	0,49-0,49=0	0,49-0,49=0

$$a = \sum |d_{\text{сер}} - m_{\text{суп}}| = 0,14$$

$$m = 0,14 \times 0,29004 = 0,041$$

$$d = 0,49 \pm 0,041 \text{ (г)}$$

Встановлено, що силіконова форма для виливання вагінальних супозиторіїв у формі кульок багаторазового використання дає супозиторії масою 0,49 г з похибкою $\pm 0,041$ г. Отримані результати будуть використовуватись нами при подальших дослідженнях з розробки дитячих та ветеринарних лікарських препаратів у лікарській формі супозиторії.

Наступним етапом роботи були розрахунки необхідної кількості супозиторних основ та АФІ.

Аналіз даних наукової літератури показав, що вміст ефірної олії чайного дерева у складі вагінальних супозиторіїв оптимальний у кількості 5 %. Дослідження показало, що така концентрація забезпечує виражену антимікробну активність проти *Candida albicans* та *E. coli*. (Gadekar Snehal R., Shegar Gayatri S., Kashid Rutuja K. and Kirve Megha S. (2025). FORMULATION AND EVALUATION OF VAGINAL SUPPOSETORIES FROM TEA TREE OIL.

World Journal of Pharmaceutical Science and Research, 4(3), 1286-1297.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15774988>).

У роботі Лаврової А. Д. та Крикливої І. О. проводили мікробіологічний скринінг для визначення оптимальної концентрації ефірних олій у вагінальних супозиторіях. У дослідженні вказано, що ефективні концентрації ефірних олій у супозиторіях зазвичай лежать у межах:

- 1–5% — залежно від виду олії та її антимікробної активності
- Підбір концентрації проводили за зонами затримки росту мікроорганізмів

(Lavrova, A. D. Selection of essential oil concentration for vaginal suppositories based on microbiological research / A. D. Lavrova, I. O. Krikliwa // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXV international scientific and practical conference of young scientists and student, April 18-20, 2018. - Kh., 2018. - P. 144.)

Європейські технологічні рекомендації (Magis Pharma) зазначають, що ефірні олії можуть вводитися у супозиторії **до 10%**, але:

- це суттєво знижує температуру плавлення основи
- потребує корекції складу
- може викликати подразнення слизової

(<https://magis-pharma.be/en/question/suppositories-high-content-essential-oils-which-suppository-basis>).

Отже, оптимальний вміст ефірних олій повинен бути в межах 5 – 10 %. Для розробки вагінальних супозиторіїв було обрано ефірну олію чайного дерева як основну. Для її підсилення доцільно додати до складу ефірні олії , лаванди, гвоздики, тим'яну, ромашки аптечної.

Очікувана активність розробленого складу вагінальних супозиторіїв. Ефірна олія чайного дерева - «ядро» протигрибкової та антисептичної дії. Ефірна олія лаванди — протизапальна, пом'якшувальна дія, зменшує дискомфорт. Ефірна олія гвоздики — потужний антимікотик, але в помірній

концентрації. Ефірна олія тим'яну – антимікробна /протигрибкова дія, підсилює ефірну олію чайного дерева. Ефірна олія ромашки – протизапальна дія, зменшує ризик подразнення.

Було розроблено 3 складу модельних зразків вагінальних супозиторіїв на основі обраних композицій ефірних олій (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Модельні зразки вагінальних супозиторіїв на основі ефірних олій

Зразок	Загальна вміст ефірних олій	Ефірна олія, мас. %					Основа, мас. %
		Чайного дерева	Лаванди	Гвоздики	Тим'яну	Ромашки	
№1	1,5%	0,5%	0,4%	0,2%	0,2%	0,2%	Твердий жир А – до 100,0
№2	3%	1,0%	0,8%	0,4%	0,4%	0,4%	
№ 3	5%	1,8%	1,2%	0,8%	0,6%	0,6%	

Зразок 1 має мінімальний ризик подразнення слизової оболонки і може підійти для чутливої слизової та профілактичних курсів, але має слабку антимікробну дію.

Зразок 2 має оптимальний баланс антимікробної дії та переносимості. Наявність ефірних олій лаванди й ромашки пом'якшує потенційне подразнення, а концентрація ефірної олії гвоздики й тим'яну ще в «комфортній» зоні.

Зразок 3 має максимальну потенційну антимікробну дію, але є високий ризик подразнення та алергічної реакції.

За органолептичними показниками якості вагінальних супозиторіїв, найкращу однорідність, швидкість застигання та температурою плавлення, найкращі результати показали зразки 1 та 2, тоді як зразок 3 має температуру плавлення нижче 34,0 °С, що робить незручним їх застосування (тане у руці).

Таким чином, оптимальним було визначено модельний зразок 2.

Технологія аптечного виготовлення вагінальних супозиторіїв з комплексом ефірних: розраховану кількість твердого жиру кондитерського типу А відважують та поміщають у порцеляновій чашці на водяну баню ($t \pm 55,0$ °C). Після розплавлення порцелянову чашку знімають з водяної бані і дають основі охолонути приблизно до 35,0 °C. Послідовно краплями додають розраховану кількість ефірних олій при постійному перемішуванні. Отриману супозиторну масу виливають у силіконову форму для отримання вагінальних кульок. Форму поміщають у холодильник на 15-20 хв до повного застигання. Отримані вагінальні кульки виймають з форми, упаковують в пергаментів капсули та поміщають у пачку. Оформлюють до відпуску у відповідності з діючим законодавством (номер рецепту, основна етикетка «Зовнішнє», додаткові написи «Берегти від дітей», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати у захищеному від світла місці»).

Згідно з ДФУ, отримані супозиторії досліджували за такими параметрами, як відхилення середньої маси, температура плавлення, стійкість до руйнування, час повної деформації. Отримані дані представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні параметри вагінальних супозиторіїв з комплексом ефірних олій, (n = 5)

Індикатор	Вимоги ДФУ	Отримані результати
Середня маса, г	До 0,49 г	$0,49 \pm 0,041$
Відхилення в масі, %	Не більше 5	± 3
Температура плавлення, °C	Не більше 37.0	35.5 ± 0.5
Стійкість до руйнування, кг	-	$1,8 \pm 0.2$
Час повної деформації, хв.	Не більше 15	7.3 ± 0.4

Як видно з результатів (табл. 3.7), супозиторії, отримані за запропонованою технологією, є задовільними за своїми структурно-механічними властивостями; температура плавлення становить 35,5°C. Супозиторії відповідають вимогам ДФУ за відхиленням середньої маси, температури плавлення, стійкості до руйнування та часу повної деформації.

Отже, запропонований склад вагінальних супозиторіїв на основі обраних композицій ефірних олій забезпечує належну якість препарату, тому доцільним є подальше проведення досліджень даного засобу як перспективного для розширення асортименту лікарських препаратів вітчизняного походження промислового та аптечного виробництва.

Висновки до розділу 3

1. Актуальність розробки підтверджена наявним попитом на вагінальні супозиторії з природними компонентами, зокрема на основі ефірної олії чайного дерева, та дефіцитом лікарських препаратів такого типу на фармацевтичному ринку.

2. Обґрунтовано та оптимізовано склад вагінальних супозиторіїв. На основі аналізу наукових джерел та проведених експериментів. Оптимальною встановлено загальну концентрація комплексу ефірних олій (чайного дерева, лаванди, гвоздики, тим'яну, ромашки) 3 % (модельний зразок № 2). Даний склад забезпечує баланс між очікуваною антимікробною/протигрибковою дією та доброю переносимістю, мінімізуючи ризик подразнення слизової оболонки.

3. Розроблено та стандартизовано технологію виготовлення супозиторіїв аптечного виробництва з використанням силіконової форми багаторазового використання. Встановлено, що форма забезпечує отримання супозиторіїв із середньою масою $0.49 \text{ г} \pm 0.041 \text{ г}$.

4. Отримані зразки супозиторіїв повністю відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) за ключовими фармакотехнологічними параметрами: середня маса та її відхилення ($\pm 3\%$), температура плавлення ($35.5 \pm 0.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$), час повної деформації ($7.3 \pm 0.4 \text{ хв}$), стійкість до руйнування ($1.8 \pm 0.2 \text{ кг}$).

5. Запропонований склад і технологія є перспективною основою для розробки нового вітчизняного лікарського засобу як для аптечного, так і для промислового виробництва. Для повної імплементації необхідні подальші дослідження: мікробіологічна активність *in vitro* та *in vivo*, токсикологічні випробування, вивчення стабільності при тривалому зберіганні та клінічні випробування.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз показав, що перспективи застосування ефірних олій (ЕО) у вагінальних супозиторіях пов'язані з їх широкою антимікробною активністю, поліфункціональністю та потенціалом для подолання резистентності. Однак сучасне використання обмежене через необхідність стандартизації сировини, ризик подразнення слизової оболонки та недостатню доказову базу. Найбільш ефективним шляхом розвитку є перехід від сирих олій до стандартизованих активних фракцій або синтезованих компонентів з подальшим включенням їх у інноваційні лікарські форми. В довгостроковій перспективі натуральні агенти мають розглядатися не як заміна синтетичним антибіотикам, а як стратегічний компонент для комбінованої терапії та створення нових лікарських засобів, що відкриває шлях до синергії в боротьбі з антимікробною резистентністю.

2. Для обраних АФІ та супозиторних основ та надано характеристику використовуваних у дослідженні методик.

3. Встановлено та кількісно оцінено придатність використовуваної форми для формування дозованої форми. Методом статистичної обробки (Монцевичюте-Ерингене) підтверджено, що застосування силіконової форми багаторазового використання дозволяє отримувати вагінальні супозиторії на основі твердого жиру кондитерського типу А з високою відтворюваністю маси: середнє значення становило 0.49 г з похибкою середнього арифметичного ± 0.041 г (для $n=30$), що є прийнятним для подальших технологічних етапів.

4. На основі аналізу літературних даних щодо концентраційної залежності активності та дратівливої дії ефірних олій було обґрунтовано та синтезовано три модельні композиції. Емпіричним шляхом, через органолептичну та термічну оцінку, визначено оптимальний склад серед запропонованих. Модельний зразок №2 із загальним вмістом ефірних олій 3%

(у певному співвідношенні компонентів: чайне дерево – 1.0%, лаванда – 0.8%, гвоздика – 0.4%, тим'ян – 0.4%, ромашка – 0.4%) продемонстрував кращу технологічну придатність у порівнянні зі зразком №3 (5% ЕО), який мав недостатню температуру плавлення ($<34^{\circ}\text{C}$), та потенційно вищу біологічну активність порівняно зі зразком №1 (1,5% ЕО).

5. Експериментально доведено відповідність супозиторіїв на основі обраної композиції (зразок №2) стандартним фармакопейним вимогам. Проведені фармакотехнологічні випробування підтвердили, що отримана лікарська форма характеризується належними показниками якості: середньою масою $0,49\text{ г}$ з допустимим відхиленням $\pm 3\%$ (при нормі $\leq 5\%$), температурою плавлення $35,5 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (в межах фармакопейної вимоги – не вище $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), часом деформації $7,3 \pm 0,4\text{ хв}$ (при нормі не більше 15 хв), задовільною механічною міцністю: стійкість до руйнування склала $1,8 \pm 0,2\text{ кг}$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. suppl. 8.0. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2015. Vol. 1. 1125 p.
2. Kumar A., Kolay A., Havelikar U. Modern Aspects of Suppositories: A Review. *European Journal of Pharmaceutical Research*. 2023. Vol. 3(4). P. 23–29. DOI: [10.24018/ejpharma.2023.3.4.68](https://doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.4.68).
3. Lieberman H., Rieger M., Banker G. S. Pharmaceutical Dosage Forms: disperse systems. Boca Raton : CRC Press, 2020. 552 p.
4. Melnyk G., Yarnykh T., Herasymova I. Analytical review of the modern range of suppository bases. *Syst. Rev. Pharm.* 2020. Vol. 11. P. 503–508.
5. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. London, 2020. 945 p.
6. Sadek Z., Waseem H. Pharmaceutical Formulations: Development and Manufacture. 2020. 160 p.
7. The United States Pharmacopoeia 37: The National Formulary 32. New York, 2014. 1367 p. URL: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-37-nf-32> (Date of access: 22.03.2025).
8. Yarnykh T. G., Tolochko E. V., Chushenko V. N. Drug synthesis methods and manufacturing technology: studying an assortment of suppository bases. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011. Vol. 44. P. 551–556.
9. Виробництво супозиторіїв. URL: <https://buklib.net/books/36236/> (дата звернення: 20.11.2024).
10. Гончаренко М., Радченко О., Литвинчук Ю. Антибактеріальна дія ефірних олій лаванди та розмарину на збудника чорної бактеріальної плямистості перцю *Xanthomonas vesicatoria*. *Вісник Львівського університету. Серія : Біологічна*. 2016. Вип. 71. С. 215–221. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VLNU_biol_2016_71_23 (дата звернення: 20.11.2025).

11. 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.
12. 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.
13. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&lpage=2&atscode=N02BE01> (дата звернення: 06.12.2025).
14. Крюкова Т. О., Семченко К. В. Калібрування силіконової багаторазової форми для виливання супозиторіїв. *Запорізький фармацевтичний форум – 2024*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 21-22 листоп. 2023 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. С. 62–63.
15. Мармоза А. Т. Статистика : підручник. Київ : КПТ, 2009. 896 с.
16. Міщенко С. П. Фармацевтична технологія ліків. Київ, 2019. 223 с.
17. Статистика : підручник / С. С. Герасименко та ін. 2-ге вид. перероб. і допов. Київ : КНЕУ, 2000. 467 с.
18. Супозиторії. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/702/supozitorii> (дата звернення: 18.11.2024).
19. Супозиторні основи. URL: <https://studfile.net/preview/6855291/page:2/> (дата звернення: 29.11.2025).
20. Супозиторні основи: вимоги до супозиторних основ, класифікація, характеристика основних груп супозиторних основ. URL: <https://studfile.net/preview/9234570/page:2/> (дата звернення: 20.11.2024).

21. Твердий жир. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2139/tverdij-zhir> (дата звернення: 02.12.2025).
22. Теорія статистики : навч. посіб. / Г. І. Мостовий та ін. Харків : Магістр, 2002. 300 с.
23. Технологія ліків : навч.-метод. посіб. / Комунальний ВНЗ «Житомирський базовий фармацевтичний коледж». Житомир, 2017. 464 с.
24. Фармацевтичні чинники. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/335/farmaceutichni-chinniki> (дата звернення: 23.11.2025).
25. Вивчення стабільності комбінованих вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю у процесі зберігання / В. М. Чушенко та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 1. С. 12–17. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2020_1_5 (дата звернення: 23.11.2025).