

УДК 615.454:615.282].015.4

Тетяна МЕЛЬНИК

аспірант кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (tetya.0012@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5935-4856

Віталій ГЛАДИШЕВ

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (gladishev@gladishev@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5935-4856

Ганна ЛИСЯНСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (lyska1210@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Сергій АБРАМОВ

кандидат медичних наук, доцент, ректор, Європейський медичний університет, вул. Дзяка Георгія Академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (texnokrat@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7088-1865

Інесса ГНІТЬКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, виробництва та технологій, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, вул. Іоанна Павла II, 17, м. Київ, 01042 (i.30@i.ua)

ORCID: 0000-0002-0668-316X

Світлана ГЛАДИШЕВА

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26 м. Запоріжжя, Україна, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Угіс КЛЕТНІЄКС

доктор MBA, член правління центру компетентних технологій та розумних матеріалів, Латвійська асоціація довозліття, вул. Вікінгів 28, м. Юрмала, Латвія, LV-2010 (ugis.kletnieks@ilvexpo.lv)

ORCID: 0000-0002-5300-0974

Сергій СОКОЛОВСЬКИЙ

MD, PhD., докторант, Європейський медичний університет, вул. Дзяка Георгія Академіка, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (doctor.sokolovskiy@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-1491-5159

Ірина ПУХАЛЬСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (wellirin@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4370-6604

Бібліографічний опис статті: Мельник Т., Гладішев В., Лисянська Г., Абрамов С., Гнітько І., Гладішева С., Клетнієкс У., Соколовський С., Пухальська І. (2025). Розробка складу, технології виготовлення та біофармацевтичні дослідження вагінальної лікарської форми з біфоназолом. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 191–198, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-1-191>

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІНАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З БІФОНАЗОЛОМ

Актуальність. Упровадження сучасних технологій у клінічну мікробіологію дало змогу суттєво розширити дослідження та показати, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища на мікрофлору організму різної локації, зокрема піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів як запального, так і неzapального генезу, що часто унеможливорює правильний підбір етіотропної терапії та зумовлює невдачі у їх лікуванні. До запальних захворювань специфічної етіології відносять і вульвовагінальний кандидоз, збудниками якого є дріжджоподібні гриби *Candida*.

У загальних випадках фармакотерапію вульвовагінального кандидозу найбільш раціонально проводити з використанням м'яких лікарських засобів для місцевого застосування – супозиторіїв і вагінальних мазей (кремів, гелів).

При цьому використання активних антимікотичних фармацевтичних інгредієнтів імідазольних похідних, які досить давно використовуються в гінекологічній практиці, неминуче призводить до зниження їх ефективності внаслідок розвитку резистентності до них у патогенної мікрофлори. Ще більшою мірою це стосується і протигрибкових антибіотиків, які мають вузький спектр фармакологічної ефективності.

У зв'язку із цим є досить актуальним вивчення можливості використання у складах протигрибкових лікарських засобів для місцевої терапії вульвовагінальних кандидозів нових лікарських речовин, стійкість до яких у патогенних мікроорганізмів ще відсутня або надзвичайно незначна.

Одним із таких активних фармацевтичних інгредієнтів є біфоназол, який досить ефективно використовується в топічній терапії дерматомікозів та оніхомікозів. Має широкий спектр протигрибкової активності, порушуючи синтез ергостеролу клітинної оболонки грибів і знижуючи її бар'єрні функції.

Використання біфоназолу для створення вагінальних лікарських форм становить практичний і науковий інтерес, дає можливість розширити фармакотерапевтичний арсенал практичної гінекології.

Метою роботи є обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв із біфоназолом (основ-носії і поверхнево-активних речовин) на підставі біофармацевтичних досліджень м'якої лікарської форми.

Матеріали та методи дослідження. Як активно діючий компонент у роботі застосовували аміодарону ((2-бутил-3-бензофураніл) [4-[(2-діетиламіно)-етокси]-3,5-дійодфеніл] метанон) гідрохлорид виробництва Zhejiang Hengchang Pharmaceutical Co. Ltd. (КНР). Як носії для вагінальної лікарської форми біфоназолу досліджували поверхнево-активні речовини та супозиторні основи, що широко застосовуються в промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі. Супозиторії готували методом виливання, зміст біфоназолу в усіх дослідках становив 0,3 г. Дослідження проводили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Як параметр оптимізації вибрали вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних методом рівноважного діалізу за Кривчинським. Як діалізне середовище з урахуванням розчинності речовини використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої з подальшим спектрофотометричним визначенням біфоназолу.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами проведеного дослідження встановлено, що вид основи-носія, вид поверхнево-активних речовин та їх концентрація чинять значущий вплив на вивільнення біфоназолу з вагінальних супозиторіїв.

Висновки. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних чинить вид основи-носія. Дисперсійний аналіз отриманих результатів довів, що носій, який є композицією масла какао з додаванням п'яти відсотків емульгатора № 1 забезпечує оптимальне вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних.

Ключові слова: вагінальний кандидоз, біфоназол, м'які лікарські засоби, супозиторії, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

Tetiana MELNIK

PhD Student at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Primachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (melya.0012@gmail.com)
ORCID: 0009-0000-2072-7387

Vitalii GLADYSHEV

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Primachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (gladishevvv@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-5935-4856

Hanna LYSIANSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Primachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (lyska1210@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-7685-4040

Sergii ABRAMOV

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Rector of the European Medical University, European Medical University, Dzyaka Georgy Akademika str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (texnokrat@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-7088-1865

Inessa GNITKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacy, Production and Technologies, Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, John Paul II str., 17, Kyiv, Ukraine, 01042 (i.30@i.ua)

ORCID: 0000-0002-0668-316X

Svitlana GLADYSHEVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Primachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Ugis KLETNIEKS

Doctor of MBA, Member of the Board of the Smart Materials and Technologies Competence Center, Latvian longevity association, Vikingu str., 28, Jurmala, Latvia, LV-2010 (ugis.kletnieks@ilvexpo.lv)

ORCID: 0000-0002- 5300-0974

Sergii SOKOLOVSKYI

MD. PhD, Doctoral Student, European Medical University, Dzyaka Georgy Akademika str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (doctor.sokolovskiy@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1491-5159.

Irina PUKHALSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Primachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (wellirin@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4370-6604

To cite this article: Melnik T., Gladyshev V., Lysianska G., Abramov S., Gnitko I., Kletnieks U., Sokolovskiy S., Pukhalska I. (2025). Rozrobka skladu, tekhnologii vygotovlennia ta biofarmatsevtychni doslidzhennia vaginalnoi likarskoi formy z bifonazolom [Development of the composition, production technology and biopharmaceutical studies of a vaginal dosage form with bifonazole]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 191–198, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-1-191>

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION, PRODUCTION TECHNOLOGY AND BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF THE VAGINAL DOSAGE FORM WITH BIFONAZOLE

Actuality. The introduction of modern technologies into clinical microbiology made it possible to significantly expand research and show that the negative impact of environmental factors on the microflora of the body in various locations, in particular the vagina, leads to the development of various pathological processes of both inflammatory and non-inflammatory genesis, which often does not allow for the correct selection of etiotropic therapy and causes failures in their treatment. Inflammatory diseases of a specific etiology include vulvovaginal candidiasis, the causative agents of which are yeast-like fungi *Candida*.

In general cases, pharmacotherapy of vulvovaginal candidiasis is most rationally carried out with the use of soft drugs for local use - suppositories and vaginal ointments (creams, gels).

At the same time, the use of active antimycotic pharmaceutical ingredients of imidazole derivatives, which have been used in gynecological practice for a long time, inevitably leads to a decrease in their effectiveness due to the development of resistance to them in pathogenic microflora. To an even greater extent, this also applies to antifungal antibiotics, which have a narrow spectrum of pharmacological effectiveness.

In this regard, it is quite relevant to study the possibility of using new medicinal substances in the formulations of antifungal drugs for local therapy of vulvovaginal candidiasis, resistance to which pathogenic microorganisms are still absent or extremely insignificant.

One of these active pharmaceutical ingredients is bifonazole, which is quite effectively used in the topical therapy of dermatomycosis and onychomycosis. It has a wide range of antifungal activity, disrupting the synthesis of ergosterol of the cell membrane of fungi and reducing its barrier functions.

The use of bifonazole for the creation of vaginal dosage forms is of practical and scientific interest and will allow expanding the pharmacotherapeutic arsenal of practical gynecology.

The purpose of this work is to substantiate the composition of vaginal suppositories with bifonazole (base-carriers and surface-active substances) based on biopharmaceutical studies of the soft dosage form.

Research materials and methods. Amiodarone ((2-butyl-3-benzofuranyl) [4-[(2-diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanone) hydrochloride manufactured by Zhejiang Hengchang Pharmaceutical Co. was used as an active component in the work.

Ltd. (PRC). Surface-active substances and suppository bases, which are widely used in the industrial and pharmaceutical production of soft dosage forms and described in the literature, were studied as carriers for the vaginal dosage form of bifonazole. Suppositories were prepared by the pouring method, the content of bifonazole in all experiments was 0.3 g. The research was carried out according to the plan of two-factor variance analysis with repeated observations.

As an optimization parameter, the release of bifonazole from vaginal suppositories by the Kruchinsky equilibrium dialysis method was chosen. As a dialysis medium, taking into account the solubility of the substance, a 0.1 M solution of hydrochloric acid was used, followed by spectrophotometric determination of bifonazole.

Research results and their discussion. *As a result of the conducted research, it was established that the type of base-carrier, the type of surface-active substances and their concentration have a significant effect on the release of bifonazole from vaginal suppositories.*

Conclusions. *It was found that the type of base-carrier exerts the greatest influence on the release of bifonazole from vaginal suppositories. The dispersion analysis of the obtained results proved that the carrier, which is a composition of cocoa butter with the addition of five percent of emulsifier No. 1, ensures optimal release of bifonazole from vaginal suppositories.*

Key words: vaginal candidiasis, bifonazole, soft drugs, suppositories, carrier base, surfactants, release.

Вступ. Актуальність. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці, терапії та профілактиці дисбактеріозів піхви, їхня частота залишається досить високою. Однією з найважливіших причин цього є зростання кількості імунodefіцитних станів, які спостерігаються на тлі погіршення екологічної обстановки, неправильного харчування, частих стресів, безконтрольного застосування лікарських засобів, насамперед антибіотиків (Lev-Sagie et al., 2022; Kalia, 2020).

Упровадження сучасних технологій у клінічну мікробіологію дало змогу суттєво розширити дослідження та показати, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища на мікрофлору організму різної локації, зокрема піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів як запального, так і незапального генезу, що часто унеможливорює правильний підбір етіотропної терапії та зумовлює невдачі у їх лікуванні. До запальних захворювань специфічної етіології відносять і вульвовагінальний кандидоз, збудниками якого є дріжджоподібні гриби *Candida* (Faria-Gonçalves et al., 2021; Czechowicz, 2022).

Генітальний кандидоз часто супроводжує безсимптомну кандидоурію, уретрит та інші захворювання сечових шляхів. У патогенезі генітального кандидозу певну роль грає тривале використання гормональних (оральних) контрацептивів, які впливають співвідношення гормонів, що регулюють репродуктивну функцію. А оскільки, як показують численні дослідження, захворювання домінує переважно в групі жінок репродуктивного та працездатного віку, це свідчить ще й про високу соціальну значущість цієї проблеми (Abdul-Aziz et al., 2019; Venugopal, 2021). Зі специфічних препаратів для лікування вульвовагінального кандидозу здебільшого використовують фармакотерапевтичні препарати, які належать, відповідно до класифікації протигрибкових засобів, до полієнових антибіотиків або до груп похідних імідазолу та триазолу для системного або місцевого призначення. Пероральне

використання антимікотичних препаратів досить часто супроводжується проявом побічних ефектів щодо життєвоважливих органів і систем організму людини, і тому їх використання доцільне за інтенсивної маніфестації клінічних ознак (Borah P. et al., 2023; Scorzoni, 2021).

У загальних випадках фармакотерапію вульвовагінального кандидозу найбільш раціонально проводити з використанням м'яких лікарських засобів для місцевого застосування – супозиторіїв і вагінальних мазей (кремів, гелів). Вони забезпечують вивільнення лікарських речовин безпосередньо в осередки ураження, мають високу біологічну доступність і комплементарність (Neves, 2021; Chindamo et al., 2021).

Останнім часом ці лікарські форми широко застосовуються в гінекологічній практиці. Також вони мають значну вагу в разі застосування у терапії інфекційних захворювань у жінок як протимікробні, протигрибкові, проти запальні засоби. Ці засоби знаходять широке застосування не лише в лікуванні вагінальних захворювань, а й у профілактиці запальних процесів (Bardsiri et al., 2022; Pandey et al., 2021).

При цьому використання активних антимікотичних фармацевтичних інгредієнтів імідазольних похідних, які досить давно використовуються в гінекологічній практиці, неминуче призводить до зниження їх ефективності внаслідок розвитку резистентності до них у патогенної мікрофлори. Ще більшою мірою це стосується і протигрибкових антибіотиків (натаміцин, ністатин), які мають вузький спектр фармакологічної ефективності (Rulhania, 2021; Emami et al., 2023).

У зв'язку із цим є досить актуальним вивчення можливості використання у складах протигрибкових лікарських засобів для місцевої терапії вульвовагінальних кандидозів нових лікарських речовин, стійкість до яких у патогенних мікроорганізмів ще відсутня або надзвичайно незначна.

Одним із таких активних фармацевтичних інгредієнтів є біфоназол, який досить ефективно використо-

вується в топічній терапії дерматомікозів та оніхомікозів. Має широкий спектр протигрибкової активності, порушуючи синтез ергостеролу клітинної оболонки грибів і знижуючи її бар'єрні функції (Krishna, 2021).

Використання біфоназолу для створення вагінальних лікарських форм становить практичний і науковий інтерес, дає можливість розширити фармакотерапевтичний арсенал практичної гінекології.

Найбільш важливим компонентом супозиторіїв є носій, який визначає швидкість вивільнення, всмоктування лікарських речовин і, зрештою, на ступінь фармакологічного ефекту від застосування лікарського засобу. Основними складовими супозиторного носія є основа та допоміжні речовини-сурфактанти, які сприяють прискоренню доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (Нуга, 2019; Bushuieva et al., 2020).

Метою цієї роботи є обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв із біфоназолом (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин) на підставі біофармацевтичних досліджень м'якої лікарської форми.

Матеріали та методи дослідження. Як активно діючий компонент у роботі застосовували біфоназол (дифенілбензил імідазол) виробництва «Вітал лабораторіс. ПБТ ЛТД» (Індія). Як носії для вагінальної лікарської форми біфоназолу досліджували поверхнево-активні речовини та супозиторні основи, які широко застосовуються в промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі (Chale, 2019; Purohit, 2018). Супозиторії готували методом виливання, зміст біфоназолу в усіх дослідках становив 0,3 г. На першому етапі до складу експериментальних лікарських форм вводили 2 % поверхнево-активних речовин. Дослідження проводили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями (Грошовий, 2008).

Під час виготовлення супозиторіїв біфоназол з урахуванням його розчинності до складу ліпофільних носіїв вводили за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім із частиною основи й подальшим додаванням отриманої суміші до всієї розплавленої основи. У поліетиленоксидній матриці біфоназол розчиняли за нагрівання. Як параметр оптимізації вибрали вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних – як перший етап визначення біологічної доступності.

Вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським (Редькіна, 2018) за температури $37 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear

Inc., США). Стабільність підтримки температури забезпечували за допомогою циркуляційного занурювального термостата Haake SC 100 (США). Як діалізне середовище використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої з подальшим спектрофотометричним визначенням біфоназолу, що вивільнився через 30 хвилин (Antypenko et al., 2016).

Результати дослідження та їх обговорення. Матриця планування експерименту й результати визначення концентрації біфоназолу в діалізатах, що вивільнився із вагінальних супозиторіїв через 30 хвилин, представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Матриця планування та результати визначення вивільнення біфоназолу (%) із вагінальних супозиторіїв (інтервал 60 хв)

Фактор А (основа)	Фактор В (поверхнево-активні речовини)				Сума
	в1	в2	в3	в4	
a1	1)	2)	3)	4)	83,84
	4,04	7,27	7,78	7,07	
	3,94	8,99	6,06	9,9	
	5,25	8,59	5,76	<u>9,19</u>	
	13,23	24,85	19,6	26,16	
a2	5)	6)	7)	8)	477,59
	79,19	25,05	34,65	25,56	
	71,72	21,92	31,52	27,98	
	<u>79,39</u>	<u>23,74</u>	<u>30,1</u>	26,77	
	230,3	70,71	96,27	80,31	
a3	9)	10)	11)	12)	118,29
	6,97	16,67	13,33	6,47	
	6,87	14,55	12,53	8,28	
	<u>8,28</u>	<u>15,66</u>	<u>10,61</u>	7,07	
	22,12	46,88	27,47	21,82	
a4	13)	14)	15)	16)	265,57
	12,53	32,63	22,83	23,84	
	12,32	33,23	19,5	27,88	
	<u>8,18</u>	<u>26,16</u>	<u>20,91</u>	<u>25,56</u>	
	33,03	92,02	63,24	77,28	
Сума	298,68	234,46	206,58	205,57	945,29

* А – супозиторні основи: а1 – твердий жир; а2 – масло какао; а3 – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну й масла какао у співвідношенні 60 : 10 : 30); а4 – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9 : 1;

В – вид ПАВ: в1 – емульгатор № 1; в2 – моногліцериди дистильовані (МГД); в3 – твін-80; в4 – без емульгатора

У табл. 2 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Матриця планування й результати визначення концентрації біфеназолу після вивільнення через 30 хвилин із вагінальних супозиторіїв із різною кількістю емульгатора № 1.

У табл. 4 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Як впливає з наведених даних, чинник А (вид основи) і чинник В (вид ПАР) статистично значущо впливають на вивільнення біфеназолу із супозиторіїв (Фексп. > F табл.). При цьому вплив виду основи-носія вагінальної лікарської форми значно вищий, ніж виду поверхнево-активних речовин. Також статистично значуща взаємодія між цими фармацевтичними чинниками, причому його вплив вагомо перевищує значення виду сурфактантів.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана (Грошовий, 2008) дала змогу побудувати такі ряди переваг:

- за фактором А (вид основи-носія) a_2 масло какао > a_4 ПЕО основа > a_3 ЗЖО > a_1 твердий жир;
- за фактором В (вид поверхнево-активних речовин) v_1 емульгатор № 1 > v_2 МГД > v_3 Твин 80 (в4 без ПАР).

Таким чином, найбільш швидке вивільнення біфеназолу із супозиторіїв вагінальних забезпечує композиція масла какао з емульгатором № 1.

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації сурфактантів (емульгатор № 1) на вивільнення біфеназолу із супозиторних композицій для вагінального застосування (Фексп. > F табл.). Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення діючої речовини за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому встановлено, що за впливом концентрації емульгатора № 1 на інтенсивність вивільнення біфеназолу із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в такий ряд переваги:

$$5\% > 3\% > 2\% > 1\% > 0,5\%.$$

Таблиця 2

Дисперсійний аналіз результатів визначення концентрації біфеназолу, що вивільнився із супозиторних композицій (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	8020,67	3	8020,67	682,61	2,9
Фактор В	476,85	3	158,95	13,53	2,9
АВ-взаємодія	5907,89	9	656,43	55,87	2,23
Похибка	375,93	32	11,75	-	
Загальна сума	33397,45	47	-	-	

Таблиця 3

Матриця планування й результати визначення концентрації біфеназолу (%) із вагінальних супозиторіїв із різним вмістом сурфактантів

№ з/п	Концентрація емульгатора № 1 у супозиторіях, %	Концентрація емульгатора № 1 у супозиторіях, %			Сума	Середнє
		1	2	3		
	(фактор А)					
1	0,5	33,23	31,31	31,01	95,55	31,85
2	1	49,6	51,52	44,85	145,97	48,66
3	2	79,19	71,72	79,39	230,3	76,77
4	3	82,93	83,94	83,33	250,2	83,4
5	5	90,61	88,38	87,88	266,87	88,96
Сума					988,89	

Таблиця 4

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення біфеназолу із супозиторіїв вагінальних залежно від концентрації сурфактанту (емульгатор № 1)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основиносія	4	7238,03	1809,51	260,74	3,5
Помилка	10	69,43	6,94		
Загальна сума	14	7307,46			

Результати досліджень свідчать про наявність прямої залежності між концентрацією поверхнево-активних речовин у супозиторіях з біфоназолом і показниками фармацевтичної доступності вагінальної лікарської форми. Вищенаведені дані вказують на доцільність введення до складу вагінальних супозиторіїв біфоназолу 5 % емульгатора № 1, унаслідок чого саме ця концентрація поверхнево-активної речовини відібрана для подальшого вивчення.

Висновки

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що від основи-носія, вид поверхнево-

активних речовин та їх концентрація чинять значущий вплив на вивільнення біфоназолу з вагінальних супозиторіїв.

2. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних чинить вид основи-носія.

3. Дисперсійний аналіз отриманих результатів довів, що носій, який є композицією масла какао з додаванням п'яти відсотків емульгатора № 1 забезпечує оптимальне вивільнення біфоназолу із супозиторіїв вагінальних.

ЛІТЕРАТУРА

- Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R. et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. *BMC Infectious Diseases*. 2019. No. 19 (879). DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.
- Antypenko L., Gladysheva S., Korzhova A. Development and validation of UV spectrophotometric procedure for estimation of bifonazole in bulk. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2016. No. 4 (4). P. 111–115. URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7914/1/Статья%20бифоназол.pdf>.
- Bardsiri T.I., Moayed S., Meybodi R.N., et al. Investigation of Antioxidant, Antifungal, Antibacterial, and Anti-inflammatory Effects of *Teucrium polium* on Common Pathogens in Vaginitis: A Review. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2022. No. 17 (14). DOI: 10.5812/jjnpp-128060.
- Borah P., Hazarika S., Sharma D., et al. Chapter 9 – Systemic and topical antifungal drugs. *Medicinal Chemistry of Chemotherapeutic Agents*. 2023. P. 285–315. DOI: 10.1016/B978-0-323-90575-6.00002-8.
- Bushuieva I.V., Klyosova K.G., Parchenko V.V., et al. Influence of the carrier type and surfactants on the trifazole emission from veterinary intrauterine suppositories. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. No. 13 (11). P. 5407–5410. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00945.2.
- Chale G.R., Jeughale A.S. Suppository: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2019. No. 8 (7). P. 1986–1982. URL: https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1559645222.pdf.
- Chindamo G.A., Sapino S., Peira E., et al. Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Vaginal Delivery of Antimicrobials. *Nanomaterials*. 2021. No. 11 (2). P. 311–323. DOI: 10.3390/nano11020311.
- 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. No. 23 (11). DOI: 10.3390/ijms23115895.
- Emami L., Faghih Z., Ataollahi E., et al. Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2023. No. 30 (2). P. 220–249. DOI: 10.2174/0929867329666220407094430.
- Faria-Gonçalves P., Rolo J., Gaspar C. et al. Virulence Factors as Promoters of Chronic Vulvovaginal Candidosis: A Review. *Mycopathologia*. 2021. Vol. 186. P. 755–773. DOI: 10.1007/s11046-021-00592-8.
- Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196.
- 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. No. 19 (5). DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
- Krishna A.V.M., Gowda V.D.P., Karki R. Formulation and Evaluation of Nanosponges Loaded Bifonazole for Fungal Infection. *Anti-Infective Agents*. 2021. No. 19 (1). P. 64–75. DOI: 10.2174/2211352518999200711164437.
- Lev-Sagie A., Seta F.D., Verstraalen H., et al. The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2022. No. 26 (1). P. 79–84. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000644.
- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації. Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- Neves J., Sarmiento B. Controlled Drug Delivery via the Vaginal and Rectal Routes. *Fundamentals of Drug Delivery*. 2021. DOI: 10.1002/9781119769644.ch19.
- Pandey M., Choudhury H., Abdul-Aziz A., et al. Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update. *Polymers*. 2021. No. 13 (1). P. 26–37. DOI: 10.3390/polym13010026.
- Purohit T.J., Hanning S.M., Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. No. 23 (10). P. 942–952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766.
- Редькіна Є. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 11 (1). С. 74–78. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717.
- Rulhania S., Kumar S., Nehra B., et al. An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of imidazole. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1232. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.129982.
- Scorzoni L., Fuchs B.B., Junqueira J. C., Mylonakis E. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 22 (7). P. 887–888. DOI: 10.1080/14656566.2021.1873951.
- Venugopal D., Husain K., Mustafa S.A., Sabeen S. Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia. *Journal of Medical Mycology*. 2021. Vol. 31 (2). DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.101049.

REFERENCES

- Abdul-Aziz, M., Mahdy, M.A.K., Abdul-Ghani, R., Alhilali, N.A., Al-Mujahed, L.K.A., Alabsi, S.A., & Al-Shawish, F.A.M. (2019). Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. *BMC Infectious Diseases*, 19 (879). DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.
- Antypenko, L., Gladysheva, S. & Korzhova, A. (2016). Development and validation of UV spectrophotometric procedure for estimation of bifonazole in bulk. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 4 (4), 111–115.
- Bardsiri, T.I. & Moayed, S. & Meybodi, R.N. & Torbati, M. & Sorkhani, T.M. (2022). Investigation of Antioxidant, Antifungal, Antibacterial, and Anti-inflammatory Effects of *Teucrium polium* on Common Pathogens in Vaginitis: A Review. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 17 (4). DOI: 10.5812/jjnpp-128060.
- Borah, P., Hazarika, S., Sharma, D., Venugopala, K.N., Chopra, D., Al-Shar'i, N.A., Hemalatha, S., Shakya, A.K., Acharya, P.C., & Deb, P.K. (2023). Chapter 9 – Systemic and topical antifungal drugs. *Medicinal Chemistry of Chemotherapeutic Agents*, 285–315. DOI: 10.1016/B978-0-323-90575-6.00002-8.
- Bushuieva, I.V., Klysova, K.G., Parchenko, V.V., Gudzenko, O.P., Gutty, B.V., Polova, Z.M., Olkhovska, A.B., Mykhailiuk, Y.O., Kurinnyi, A.V., Gladysheva, S.A., & Odyntsova, V.M. (2020). Influence of the carrier type and surfactants on the trifazole emission from veterinary intrauterine suppositories. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13 (11), 5407–5410. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00945.2.
- Chale, G.R., & Jeughale, A.S. (2019). Suppository: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (7).
- Chindamo, G.A., Sapino, S., Peira, E., Chirio, D., & Gallarate, M. (2021). Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Vaginal Delivery of Antimicrobials. *Nanomaterials*, 11 (2), 311–323. DOI: 10.3390/nano11020311.
- Czechowicz, P., Nowicka, J., & Gościński, G. (2022). Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (11). DOI: 10.3390/ijms23115895.
- Emami, L., Faghih, Z., Ataollahi, E., Sadeghian, S., Rezaei, Z., & Khabnadideh, S. (2023). Azole Derivatives: Recent Advances as Potent Antibacterial and Antifungal Agents. *Current Medicinal Chemistry*, 30 (2), 220–249. DOI: 10.2174/0929867329666220407094430.
- Faria-Gonçalves, P., Rolo, J., Gaspar, C., Palmeira-de-Oliveira, R., Martinez-de-Oliveira, J., & Palmeira-de-Oliveira, A. (2021). Virulence Factors as Promoters of Chronic Vulvovaginal Candidosis: A Review. *Mycopathologia*, 186, 755–773. DOI: 10.1007/s11046-021-00592-8.
- Hua, S. (2019). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front. Pharmacol.*, 10. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196.
- Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2020). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19 (5). DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
- Krishna, A.V.M., Gowda, V.D.P., & Karki, R. (2021). Formulation and Evaluation of Nanosponges Loaded Bifonazole for Fungal Infection. *Anti-Infective Agents*, 19 (1), 64–75. DOI: 10.2174/2211352518999200711164437.
- Lev-Sagie, A., Seta, F.D., Verstraeten, H., Ventolini, G., Lonnee-Hoffmann, R., & Vieira-Baptista, P. (2022). The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 26 (1), 79–84. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000644.
- Groshovii, T.A., Martseniyk, V.P., Kucherenko, L.I., & Vronskaia, L.P. (2008). *Matematichne planuvannia eksperimentu pru provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]*. Ternopil: publishing house TDMU [in Ukrainian].
- Neves, J., & Sarmento, B. (2021). Controlled Drug Delivery via the Vaginal and Rectal Routes. *Fundamentals of Drug Delivery*. DOI: 10.1002/9781119769644.ch19.
- Pandey, M., Choudhury, H., Abdul-Aziz, A., Bhattamisra, S.K., Gorain, B., Carine, T., Toong, T.W., Yi, N.J., & Yi, L.W. (2021). Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update. *Polymers*, 13 (1), 26–37. DOI: 10.3390/polym13010026.
- Purohit, T.J., Hanning, S.M., & Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23 (10), 942–952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766.
- Redkina, E.A., Gladyshev, V.V., Burlaka, B.S., & Puchalska, I.O. (2018). Vychetnna vplyvu dopomizhnykh rehovyn na vyvilnen-nia klopidoireliu z rektalnykh suposytoryiiv [Study of the effect of excipients on the release of clopidogrel from rectal suppositories]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyki – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 11(1), 74–78 DOI: 10.14739/2409- 2932.2018.1.123717 [in Ukrainian].
- Rulhania, S., Kumar, S., Nehra, B., Gupta, G.D., & Monga, V. (2021). An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of imidazole. *Journal of Molecular Structure*, 1232. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.129982.
- Scorzoni, L., Fuchs, B.B., Junqueira, J.C., & Mylonakis, E. (2021). Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22 (7), 887–888. DOI: 10.1080/14656566.2021.1873951.
- Venugopal, D., Husain, K., Mustafa, S.A., & Sabeen, S. (2021). Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia. *Journal of Medical Mycology*, 31 (2). DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.101049.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2024
Стаття прийнята до друку 31.01.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Гладишев В. В. – ідея, дизайн дослідження;

Мельник Т. В. – збір та аналіз даних;

Лисянська Г. П. – коректування статті;

Абрамов С. В. – участь у написанні статті;

Гнітько І. В. – участь у написанні статті;

Соколовський С. С. – участь у написанні статті;

Гладишева С. А. – участь у написанні статті;

Угіс Клетнієк – участь у написанні статті;

Пухальська І. О. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: gladishevvv@gmail.com