

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.014.4 : 615.454.2 : 547.913 : 615.281.8

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.26>В. М. Чушенко¹, Ю. В. Левачкова¹, І. В. Герасимова¹, Т. П. Осолодченко²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України

Створення комбінованих пессаріїв з флуконазолом і олією амаранту для лікування вагінального кандидозу

Мета роботи. Експериментально обґрунтувати склад і технологію комбінованих пессаріїв для лікування вагінального кандидозу на поліетиленоксидній основі із флуконазолом і олією амаранту.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були виготовлені методом виливання зразки пессаріїв на основі поліетиленоксидів 400 та 1500 у співвідношенні 1:9. Під час роботи були використані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармакотехнологічні (визначення гомогенності, розпадання пессаріїв, стійкість до руйнування), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ-області спектра) та біофармацевтичні методи дослідження.

Результати та їх обговорення. Для створення пессаріїв використовували субстанцію флуконазол, яка виявляє антибактеріальні властивості та олію амаранту. В якості супозиторної основи було вирішено взяти ПЕО за рахунок наявності гіперосмолярної дії, яка є доречною при застосуванні супозиторіїв у гінекології. В даній роботі наведені результати проведених досліджень зразків пессаріїв з подальшим обґрунтуванням складу та технології їх виготовлення.

Висновки. В результаті проведених досліджень експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію виготовлення комбінованих пессаріїв на основі флуконазолу та олії амаранту на поліетиленоксидній основі.

Ключові слова: вагінальний кандидоз; пессарії; флуконазол; поліетиленоксидні основи; олія амаранту

V. M. Chushenko¹, Yu. V. Levachkova¹, I. V. Herasymova¹, T. P. Osolodchenko²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² SI "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Creation of combined pessaries with fluconazole and amaranth oil for the treatment of vaginal candidiasis

Aim. To experimentally substantiate the composition and technology of combined pessaries on a polyethylene oxide base with fluconazole and amaranth oil for the treatment of vaginal candidiasis.

Materials and methods. The study object was samples of pessaries based on polyethylene oxides 400 and 1500 in the ratio of 1:9. These samples were made by the method of pouring. During the work the following research methods were used: organoleptic (appearance, color, odor and homogeneity), pharmacotechnological (determination of homogeneity, decomposition of pessaries and resistance to destruction), physical and chemical (absorption spectrophotometry in the UV spectrum) and biopharmaceutical ones.

Results and discussion. To create pessaries the substance fluconazole possessing antibacterial properties and amaranth oil were used. We decided to take PEO as a suppository base due to the presence of the hyperosmolar action, which was relevant for the use of suppositories in gynecology. In this article, the results of the studies of the pessaries samples with the subsequent substantiation of the composition and their manufacturing technology are presented.

Conclusions. As a result of the studies conducted the composition has been experimentally substantiated, and the rational technology for production of combined pessaries on a polyethylene oxide base with fluconazole and amaranth oil has been developed.

Key words: vaginal candidiasis; pessaries; fluconazole; polyethylene oxide bases; amaranth oil

В. Н. Чушенко¹, Ю. В. Левачкова¹, І. В. Герасимова¹, Т. П. Осолодченко²¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины² ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова» НАМН Украины

Создание комбинированных пессариев с флуконазолом и маслом амаранта для лечения вагинального кандидоза

Цель работы. Экспериментально обосновать состав и технологию комбинированных пессариев для лечения вагинального кандидоза на полиетиленоксидной основе с флуконазолом и маслом амаранта.

Матеріали и методи. Объектом исследования были приготовленные методом выливания образцы пессариев на полиэтиленоксидной основе 400 и 1500 в соотношении 1:9. Во время работы были использованы органолептические (внешний вид, цвет, запах, однородность), фармакотехнологические (определение гомогенности, распад пессариев, устойчивость к разрушению), физико-химические (абсорбционная спектрофотометрия в УФ-области спектра) и биофармацевтические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Для создания пессариев использовали субстанцию флуконазол, которая проявляет антибактериальные свойства, и масло амаранта. В качестве суппозиторной основы было решено взять ПЭО за счет наличия гиперосмолярного действия, которое уместно при применении суппозитория в гинекологии. В данной работе приведены результаты проведенных исследований образцов пессариев с последующим обоснованием состава и технологии их изготовления.

Выводы. В результате проведенных исследований экспериментально обоснован состав и разработана рациональная технология изготовления комбинированных пессариев на основе флуконазола и масла амаранта на полиэтиленоксидной основе.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз; пессарии; флуконазол; полиэтиленоксидная основа; масло амаранта

Вступ. Проблема лікування вагінального кандидозу та створення ефективних лікарських засобів для боротьби з даним видом захворювання є однією з актуальних задач для гінекології та фармації. Актуальність полягає в тому, що на теперішній час спостерігається значне зниження народжуваності, збільшення патологій під час вагітності та у новонароджених, що є прямим наслідком інфекційних та грибкових захворювань урогенітальної ділянки жінок [1, 2].

Лікарський арсенал вагінальних засобів для лікування грибкової патології складається переважно з речовин синтетичного походження, які можуть пригнічувати імунну систему, статеві та надниркові залози. Для збереження здоров'я пацієнтів доцільно використовувати протигрибкові засоби рослинного походження, які не проявляють сенсibiliзуючої дії, характеризуються широким спектром антимікробної активності тощо [3, 4].

Використання комплексної терапії для лікування змішаних урогенітальних інфекцій вагінальних лікарських засобів має важливе значення. Її переваги очевидні, т. я. в препаратах передбачене раціональне сполучення різноманітних за фармакологічною дією речовин, які забезпечують зменшення небажаної побічної дії окремих інгредієнтів; можливість підібрати оптимальну основу-носії, що створює рівномірне розподілення композиції на слизових оболонках з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей урогенітальних органів [5, 6].

Дослідивши асортимент вагінальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, ми зробили висновки, що кількість вітчизняних препаратів, особливо комбінованих, є недостатньою, а це зумовлює необхідність створення комбінованих лікарських засобів [7-9].

У зв'язку з вищевикладеним перспективним напрямком розробки нових препаратів для лікування вагінального кандидозу є поєднання декількох субстанцій (синтетичних та природних) у складі лікарського засобу, що дозволить створювати ефективні препарати з менш вираженою побічною дією [10, 11].

Метою роботи є експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих пессаріїв на основі синтетичної (флуконазол) і природної (олії ама-

ранту) речовини для лікування вагінального кандидозу на поліетиленоксидній основі.

Матеріали та методи. Для виконання окресленої мети були застосовані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармакотехнологічні (визначення гомогенності, розпадання пессаріїв, стійкість до руйнування) і фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ-області спектра) методи дослідження. Зразки пессаріїв готували методом виливання на основі поліетиленоксиду 400 та 1500, взятих у співвідношенні 1:9. Основа відповідає вимогам ДФУ 2.0 та нормативно-технічній документації [13-15].

Вивчення антибактеріальної активності проводили на базі інституту імені І. І. Мечникова в лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України під керівництвом доц. Т. П. Осолоченко. В якості препарату порівняння обрано препарат «Фуцис», який містить 150 мг флуконазолу.

Результати та їх обговорення. В останні роки широко застосовуються препарати на основі класу триазольних сполук, найбільш популярним представником яких є флуконазол. Механізм дії флуконазолу полягає в пригніченні біосинтезу стеролів мембрани грибів, зв'язуванні групи гемозалежного від цитохрому Р-450 ферменту ланостерол-14-деметилази грибкової клітини, порушенні синтезу ергостеролу. Флуконазол активний відносно різних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.* і *Trichophytum spp.* Він також активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. За даними літератури ефективність при застосуванні даної активної фармацевтичної речовини складає до 93 % [12]. При виборі терапевтичної концентрації враховували те, що при створенні лікарської форми, призначеної для інтравагінального або ректального введення, керуються дозами, встановленими для перорального введення. Найчастіше призначеним дозуванням флуконазолу є 150 мг на одну капсулу або таблетку [8].

Розширення діапазону схем і методів місцевого лікування запальних гінекологічних захворювань є перспективним шляхом для широкого вивчення і засто-

сування біологічно активних речовин, ефірних олій і лікарських рослин [10]. На теперішній час відомо більше 2000 ефіроолійних рослин. В Україні ароматерапія поки відноситься до нетрадиційної медицини і у своєму арсеналі використовує близько 40 ефірних олій (у світовій лікувальній практиці застосовується більше 300). Більша частина ефірних олій на території України зареєстрована в якості косметичних засобів. Ефірні олії привертають до себе увагу, насамперед, як невичерпні джерела лікарської сировини для створення препаратів з антимікробною, проти-запальною, репаративною, імуномодулюючою дією. Тому основною метою наших досліджень було вивчення можливості застосування ефірної олії для розробки нового лікарського засобу для локальної терапії ряду інфекційно-запальних захворювань у гінекології [11].

Ефірні олії містять вітаміни, гормони, антибіотики, феромони (невидимі, але відчутні ароматичні сигнали), а також речовини, що регенерують клітини, які живлять, надають життєву енергію живій рослині і захищають її. Завдяки цим властивостям підвищується імунітет рослин до різних захворювань, знищуються хвороботворні бактерії і нейтралізуються віруси [11]. Ефірні олії чинять дію у двох напрямках: фізичному – проникаючи через шкіру в капілярну кровоносну систему при розтираннях сумішами олій для масажу, тощо і психологічному – впливаючи через органи нюху на нервову систему при паровій або прямій інгаляції. За даними літератури дія синтетичних речовин посилюється при наявності деяких речовин природного походження, зокрема ефірних та жирних олій. За результатами аналізу літературних джерел та листів лікарських призначень до складу комбінованого препарату запропоновано, крім флуконазолу, введення субстанції природного походження, а саме олії амаранту.

Цілющі властивості амаранту відомі з глибокої давнини. Його широке використання обумовлене унікальним складом, який містить багато амінокислот, мікроелементів, мінералів, вітамінів, протеїнів, поліненасичених жирних кислот, холіну, жовчних кислот, стероїдів [11]. Олія амаранту містить у своєму складі 6-8 % сквалену, який є найважливішим його компонентом. Саме сквален є джерелом кисню, необхідного організму, і сприяє нормалізації процесів тканинного дихання, володіє антимікробною, антиканцерогенною і фунгіцидною здатністю. При гінекологічних захворюваннях зовнішнє застосування амарантової олії має виражені ранозагоювальні, бактерицидні та протизапальні властивості, що дає можливість ввести його до складу препарату для комплексного лікування ерозії шийки матки, запалення придатків, міом, кольпітів, цервіцитів, ендометритів, вагінітів та інших захворювань жіночої статеві сфери [4].

Для вибору носія при виготовленні вагінальних супозиторіїв (песаріїв), а також враховуючи етіологію та клінічну картину вагінального кандидозу, нашу увагу привернули гідрофільні основи – макроголі та гідрофобні – вітепсоли. Макроголі володіють осмотичними властивостями, внаслідок чого при лікуванні

адсорбують значну кількість ексудату. Крім цього, макроголі мають такі позитивні властивості, як термостабільність, стійкість до зміни рН середовища, стійкість при зберіганні. Але вищевказану основу не можна застосовувати впродовж тривалого часу, так як вона може висушувати слизову оболонку піхви. Гідрофобні основи, а саме вітепсол з точки зору фармакотерапії вагінального кандидозу також може бути використаний в якості основи.

Для створення песаріїв використовували субстанцію флуконазол, яка виявляє антибактеріальні властивості і відповідає вимогам ДФУ. Вміст флуконазолу у песаріях визначений за даними літератури, у зарубіжних песаріях він складає 150 мг [7]. Вміст олії амаранту підібрано нами експериментально і він складає 100 мг. Співвідношення діючих речовин песаріїв: флуконазолу – 0,150 г та олії амаранту 0,100 г було обрано як раціональне, оскільки збільшення вмісту олії амаранту до 0,120 г не призводить до суттєвого зростання терапевтичної дії і є економічно недоцільним. Супозиторії готували у лабораторних умовах масою 3,0 г. Уведення олії амаранту до складу песаріїв зумовлене крім всього тим, що олія забезпечує ефективну консервуючу дію.

Відомо, що основним недоліком ПЕО-основ є їх гіперосмолярна дія, проте у гінекології цей недолік може бути доречним, наприклад, для лікування захворювань, які супроводжуються значними виділеннями та набряками. Враховуючи це, нами для подальших досліджень була обрана ПЕО-основа.

При розробці складу песаріїв, в першу чергу, необхідно було вивчити розчинність флуконазолу. Експериментальні дані показали, що флуконазол не розчинний у воді, проте він легко розчиняється у ПЕО-400, утворюючи розчин, що значно полегшує його введення до ПЕО основи.

Для змішування гідрофобної та гідрофільної фаз необхідно додавати емульгатори, які впливають на фармакотехнологічні показники песаріїв. Як емульгатори використовували емульгатор № 1, емульгатор Т-2 та твін-80. З метою вивчення впливу кількості емульгаторів на вивільнення флуконазолу проводили біофармацевтичні дослідження для підтвердження оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

Готували модельні зразки песаріїв з діючими речовинами (флуконазолом і олією амаранту) з додаванням ПАР у кількості 1 %, 3 % і 5 %. Основу поміщали у порцелянову чашку і розчиняли на водяній бані. У ступку поміщали емульгатори в кількостях, представлених вище, розплавляли при необхідності та змішували з олією амаранту, потім добавляли розплавлену супозиторну основу з флуконазолом.

Вивчення швидкості вивільнення діючих речовин із приготованих зразків песаріїв проводили мембранно-дифузійним методом. Діалізічним середовищем був розчин 0,1 М кислоти хлористоводневої. Дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,5)$ °С та перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 100 об/хв впродовж 6 год. Через кожну годину аналізували вміст

Фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту

Об'єкти дослідження	Показники			
	опис	стійкість до руйнування, кг	час розчинення, хв	Т. пл. °С
Песарії з флуконазолом та олією амаранту	Песарії кремово-білого кольору	3,2	34,2 ± 0,58	54,5 ± 0,5

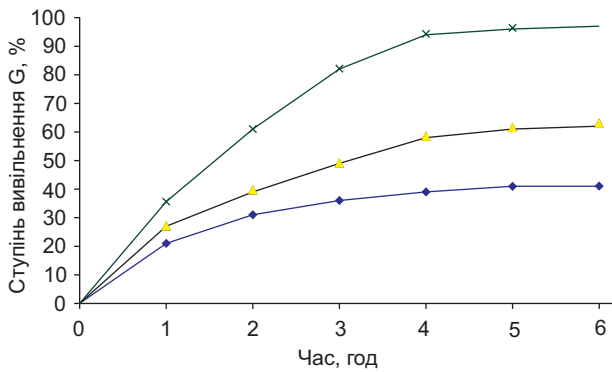


Рис. 1. Залежність ступеня вивільнення (G, %) флуконазолу із песаріїв на ПЕО-основі з різними емульгаторами в концентрації 5 %

флуконазолу у діалізатах. Для визначення кількісного вмісту флуконазолу використовували абсорбційну спектрофотометрію в УФ-області. Оптичну густину розчинів флуконазолу вимірювали за довжини хвилі (266 ± 2) нм відповідно у підкисленому розчині у кюветі з товщиною шару 10 мм.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що при приготуванні зразків песаріїв з емульгаторами: емульгатор № 1, емульгатор Т-2 та твін-80 у кількостях 1 % і 3 % одержати зразки, що відповідали б вимогам ДФУ, не вдалося, так як зразки були неоднорідними. При приготуванні зразків песаріїв з емульгатором № 1, емульгатором Т-2 та твіном-80 у кількостях 5 % показано, що обрана їх кількість забезпечує однорідність, але повне і пролонговане вивільнення флуконазолу із песаріїв забезпечує тільки 5 % твіну-80 (рис. 1).

При вивільненні флуконазолу із песаріїв, виготовлених із додаванням 5 % твіну-80, спостерігалось збільшення діючих речовин у діалізаті; так через 1 год після початку дослідження вивільнювалось 33 % флуконазолу, через 2 год – 64 %, а через 3-4 год – близько 93 %.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що при приготуванні песаріїв з флуконазолом і олією амаранту найбільш раціональним є зразок песаріїв з вмістом емульгатора твіну-80 у кількості 5 %, адже він відповідає вимогам ДФУ.

Враховуючи те, що поліетиленоксидна основа виявляє високу осмотичну активність і має дегідратуючу здатність, було проведено вивчення осмотичної активності песаріїв з флуконазолом і олією амаранту. При запропонованому співвідношенні компонентів кількість абсорбованої води складає 260 % від маси супозиторію, що дозволяє говорити про задо-

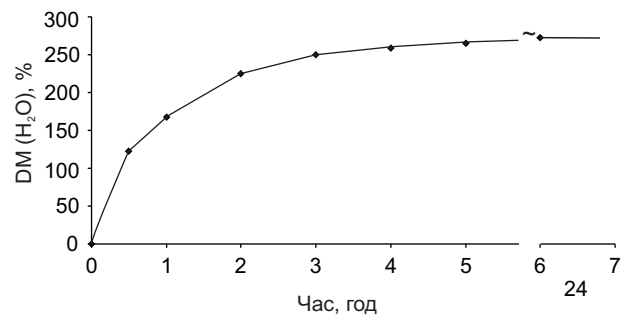


Рис. 2. Осмотична активність досліджуваних песаріїв на ПЕО-основі

вільну осмотичну активність, яка буде сприяти усуненню набряків та виділень, що супроводжують такі гінекологічні захворювання як кольпіти, вульвовагініти, бактеріальні вагінози.

Вивчення структурно-механічних, біофармацевтичних і осмотичних властивостей песаріїв із флуконазолом і олією амаранту довело доцільність використання ПЕО у якості основи для створення песаріїв з флуконазолом і олією амаранту.

Результати досліджень показали, що введення твіну-80 до супозиторної маси знижує осмотичну активність поліетиленоксидної основи (9:1) приблизно на 10-15 % (рис. 2).

Для визначення фармакотехнологічних показників модельних зразків вивчали однорідність, стійкість до руйнування, час розчинення, температуру плавлення. Результати досліджень зразків песаріїв наведені в табл. 1.

У відповідності до рекомендацій ВООЗ та ДФУ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* американської колекції типових культур ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Статистичну обробку результатів визначення зон затримки росту мікроорганізмів проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України 2.0 [10]. Статистичний аналіз результатів біологічного та кількісного визначення проводили з використанням пакету MS Excel [13]. Результати антибактеріальної активності зразків песаріїв та препарату «Фуцис» наведені в табл. 2. Результати вивчення антибактеріальної активності свідчать, що зразки песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макрогелів мають активність відносно наступних штамів мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus*

Таблиця 2

Антибактеріальна активність досліджуваних препаратів

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту препаратів, в мм	
	препарат «Фуцис»	зразок песаріїв
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15,33 ± 0,72	18,00 ± 0,82
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16,33 ± 0,73	15,67 ± 0,62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	X	X
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	X	X
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	17,67 ± 0,69	20,67 ± 1,02
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	18,67 ± 0,83	24,67 ± 1,13
<i>Peptococcus niger</i>	18,00 ± 0,87	22,00 ± 0,81
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	18,00 ± 0,78	22,33 ± 0,69
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	18,67 ± 0,84	22,67 ± 0,71

Примітка: X – відсутність активності.

anaerobius, *Fusobacterium necrophorum*. Відносно шта-мів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vul-гарis* ATCC 4636 мікробіцидна активність відсутня в обох досліджуваних зразках.

За результатами антибактеріальної активності встановлено, що зразок песаріїв із флуконазолом та олією амаранту достовірно перевищує дію препарату порівняння «Фуцис» відносно штамів *S. aureus* (на 17,4%), *B. subtilis* (на 17%), *C. albicans* (на 32,1%), *P. niger* (на 22,2%), *P. anaerobius* (на 24%) та *F. Necrophorum* (на 21,4%). Отже, зразок песаріїв, до складу яких введено крім флуконазолу речовину природного походження, а саме, олію амаранту, виявляє більш ви-

ражені антимікробні властивості, ніж препарат «Фуцис», до складу якого входить лише субстанція флуконазол – речовина синтетичного походження. Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель № у 93885 «Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань» [16].

Висновки. На підставі фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад і технологію комбінованих песаріїв на основі флуконазолу і та олії амаранту на поліетиленоксидній основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Кузнецова И. В., Чилова Р. А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 143–148. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149> (дата обращения: 08.06.2020).
- Попова А. Л., Дворянский С. А., Яговкина Н. В. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза: обзор литературы. *Вятский медицинский вестник*. 2013. № 4. С. 31–36.
- Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
- Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017. № 26. С. 1965–1970.
- Артмыук Н. В., Черняева В. И. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2015. Т. 1, № 4. С. 47–49.
- Боровиков И. О., Куценко И. И., Герасименко Е. Э. Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, планирующих беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018. № 2 (1). С. 13–18.
- Компендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Москва: МОРИОН, 2018. 2270 с.
- Дзюба А. С. Российский рынок суппозиторий: оценка основных тенденций. *Ремедиум*. 2013. № 9. С. 44–48.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 22.05.2020).
- Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології / Н. В. Мельникова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. № 1. С. 61–63.
- Полная книга по ароматерапии. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. 2-е изд., доп. и перераб. / С. С. Солдатченко и др. Симферополь: Таврида, 2007. 529 с.
- Современное состояние ассортимента лекарственных средств для лечения вагинального кандидоза / Ю. В. Левачкова и др. *Science Rise*. 2015. № 12/4 (17). С. 4–10. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56942 (дата обращения: 23.07.2020).
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань: пат. 93885 Україна. заявл. 25. 03. 2014.

REFERENCES

1. Kuznetcova, I. V., Chilova, R. A. (2018). *Akusherstvo i ginekologija*, 5, 143–148. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149>.
2. Popova, A. L., Dvorianskii, S. A., Yagovkina, N. V. (2013). *Viatskii meditsinskii vestnik*, 4, 31–36.
3. Prilepskaia, V. N., Bairamova, V. N. (2010). *Vulvovaginalnyi kandidoz. Klinika, diagnostika, printcipy terapii*. Moscow: GEOTAR-Media, 80.
4. Pestrikova, T. Yu., Yurasova, E. A., Kotelnikova, A. V. (2017). *RMZh. Mat i ditia*, 26, 1965–1970.
5. Artymuk, N. V., Cherniaeva V. I. (2015). *Ginekologija*, 17 (4), 47–49.
6. Borovikov, I. O., Kutcenko, I. I., Gerasimenko, E. E. (2018). *RMZh. Mat i ditia*, 2 (1), 13–18.
7. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2018). *Kompendium 2018 – lekarstvennyye preparaty*. Kiev: MORION, 2270.
8. Dziuba, A. S. (2013). *Remedium*, 9, 44–48.
9. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n. d.). Available at : <http://www.drlz.com.ua/>.
10. Melnykova, N. V., Fukleva, L. A., Puchkan, L. O., Zhadan, I. S., Loboda, O. S., Lytvynenko, T. M. (2010). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 61-63.
11. Soldatchenko, S. S., Kashchenko, G. F., Golovkin, V. A., Gladyshev, V. V. (2007). *Polnaia kniga po aromaterapii. Profilaktika i lechenie zabolevanii efirnymi maslami*. Simferopol: Tavrida, 529.
12. Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. G., Pushok, S. N., Chushenko, V. N. (2015). *Science Rise*, 12/4 (17), 4–10. doi: 10.15587/2313-8416.2015.56942
13. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 3). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 732.
14. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 2). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 724.
15. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 1). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 1128.
16. Zasib u formi pesariiv dlia likuvannia hinekologichnykh zakhvoriuvan. (2014). *Pat. 93885 Ukraina: MPK A61K 9/02, A61K 36/71, A61K 31/4196, A61P 15/02*.

Відомості про авторів:

Чушенко В. М., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Левачкова Ю. В., докторка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Герасимова І. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: iryua_herasymova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Осолодченко Т. П., кандидатка біол. наук, доцентка, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України

Information about authors:

Chushenko V. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Levachkova Yu. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Herasymova I. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: iryua_herasymova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Osolodchenko T. P., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor, SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Сведения об авторах:

Чушенко В. Н., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Левачкова Ю. В., доктор фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Герасимова И. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: iryua_herasymova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Осолодченко Т. П., кандидат биол. наук, доцент, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова» НАМН Украины

Надійшла до редакції 18.12.2019 р.