

федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

САЛОВА ВАЛЕНТИНА ГЕННАДЬЕВНА

Доклад научно-квалификационной работы
Технологические аспекты разработки вагинальной лекарственной
формы с действующими веществами из группы триазолов

14.04.01 – Технология получения лекарств

Научный руководитель:
Кандидат фармацевтических наук,
Доцент кафедры
фармацевтической технологии
Института Фармации им. А.П. Нелюбина
Козлова Жанна Михайловна

Москва, 2020

Актуальность исследования

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное заболевание мочеполового тракта, вызываемое дрожжеподобными грибами *Candida spp.*

Наиболее распространенным возбудителем кандидоза является *Candida albicans*. Она обнаруживается в 90-95 % образцов биологического материала пациентов с вульвовагинальным кандидозом. Другие виды *Candida* объединяют в группу *Candida non-albicans*. Эта группа включает в себя такие виды, как *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. famata* и др.

Грибы рода *Candida* являются условно-патогенными микроорганизмами, т.е. в норме присутствуют в микрофлоре влагалища. Однако при определенных обстоятельствах данный микроорганизм способен становиться патогеном и вызывать ряд неприятных симптомов, таких как зуд и жжение во влагалище и вульве, белые творожистые выделения, гиперемия и отек слизистой оболочки.

Помимо этого, ВВК может нести за собой достаточно серьезные последствия, такие как преждевременные роды или разрыв плодных оболочек, невынашивание беременности или рождение маловесных детей, а также развитие генерализованного кандидоза в случае иммунодефицита у пациенток.

В большинстве случаев ВВК поддается лечению местными противогрибковыми препаратами. Предпочтение интравагинальному введению отдают из-за более высокого профиля безопасности при местном применении. Т.к. препараты практически не всасываются в кровь через слизистую влагалища, в процессе лечения удастся избежать системных побочных эффектов, свойственных для препаратов с резорбтивным эффектом.

Расширение ассортимента вагинальных противогрибковых лекарственных препаратов и их форм является актуальным ключом к

решению проблемы резистентности штаммов *Candida spp.* к популярным противогрибковым препаратам.

Итраконазол является эффективным противогрибковым средством, активным против всех известных видов грибка *Candida*, что позволяет использовать его для лечения вульвовагинального кандидоза.

Однако в Российской Федерации итраконазол применяется преимущественно в виде пероральных капсул. Перспективным применением противогрибковых препаратов является вагинальное введение, это позволяет минимизировать риски системных побочных эффектов. Зарегистрированный препарат для вагинального применения с итраконазолом – Ирунин, вагинальные таблетки. В данном исследовании была разработана новая лекарственная форма – вагинальные суппозитории, имеющие ряд преимуществ перед таблетками:

- Не требуют размачивания
- Обладают большей адгезией к слизистой
- Не требуют большого количества вспомогательных веществ, что снижает вероятность возникновения аллергических реакций
- Не вызывают сухости влагалища
- Удобно вводить благодаря гладкой поверхности и торпедовидной форме

Таким образом, разработка состава и технологии изготовления вагинальных суппозиториях с итраконазолом является актуальным исследованием.

Степень разработанности темы исследования:

Объекты исследования – вагинальные суппозитории с итраконазолом, изготовленные методом выливания.

Имеются отдельные публикации иностранных авторов относительно получения вагинальных суппозиториях с итраконазолом.

В основном эти исследования посвящены так называемым жидким суппозиториям, что по сути является вагинальными гелями или растворами.

Суппозитории итраконазола ранее не были разработаны.

Цель работы:

При использовании современной научной литературы и научных знаний о фармацевтической технологии, актуальной нормативной документации разработать, теоретически обосновать оптимальный состав и технологию производства, а также провести анализ качества новой лекарственной формы вагинальные суппозитории с итраконазолом.

Задачи научно-квалификационной работы:

- произвести анализ рынка противогрибковых препаратов и скрининг производных триазола, используемых для лечения вульвовагинального кандидоза;

- провести теоретический обзор лекарственных форм с итраконазолом, вспомогательных веществ для производства суппозитория и технологии производства суппозитория;

- теоретически и практически обосновать выбор суппозиторных основ для разработки вагинальных суппозитория итраконазола с дозировкой 200 мг;

- определить технологические параметры производства, на основании которых разработать технологию получения вагинальные суппозитории с итраконазолом;

- произвести анализ качества полученных вагинальных суппозитория в соответствии с требованиями нормативной документации и провести испытания стабильности лекарственной формы, используя современные методики фармацевтического анализа.

Решение задач осуществлялось с учётом данных литературы при проведении экспериментальных исследований.

Научная новизна исследования:

В Российской Федерации на данный момент итраконазол существует преимущественно в пероральной форме, и лишь один зарегистрированный препарат находится в обороте в виде вагинальных таблеток, над которыми суппозитории имеют ряд известных преимуществ.

По данным изученной литературы в российской и зарубежной клинической практике нет используемых вагинальных мягких лекарственных форм итраконазола.

В данной работе впервые теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены оптимальные составы вспомогательных веществ, технология производства, изучено влияние биофармацевтические факторы на высвобождение действующего вещества из вагинальных суппозиториях.

Теоретическая значимость исследования

Разработана технология введения итраконазола и декспантенола в вагинальные суппозитории. Обоснован принцип подбора суппозиторных основ для субстанций гидрофильного и липофильного характера. Разработана технологическая схема и проект нормативной документации для производства вагинальных суппозиториях с противогрибковым эффектом.

Практическая значимость исследования

Разработаны оптимальные по составу суппозитории с действующими веществами итраконазол и декспантенол.

Доказаны и обоснованы преимущества применения дифильных суппозиторных основ в получения вагинальных суппозиториях с данными действующими веществами.

Разработаны технологические схемы получения вагинальных суппозиториях с итраконазолом и декспантенолом.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах фармацевтической технологии и фармацевтической химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на тщательном информационно-аналитическом поиске данных научной литературы. При планировании исследования важную роль сыграли труды российских и зарубежных ученых в области разработки ЛП в форме вагинальных суппозиториях, а также в области разработки мягких ЛФ.

Для выполнения целей и задач исследования использовались актуальные методики, включающие фармакопейные методы анализа, такие как ВЭЖХ, оптическая микроскопия, потенциометрия, изучение стабильности, и другие валидированные методы анализа суппозиториях. Совокупность методов анализа позволяет получить результаты, составляющие основу разрабатываемой НД на изученные мягкие ЛФ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах: фармацевтической технологии; фармацевтической химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие НИР паспорту специальности

Научные положения НИР соответствуют пунктам 3 и 4 паспорта специальности: 14.04.01 – технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (государственная регистрация №01.2.006.06352).

Вклад аспиранта в проведенное исследование:

Автором был проведен подробный и тщательный анализ литературы по теме исследования и патентный поиск. Были также определены цели и задачи.

Автор собственноручно провел планирование и выполнение эксперимента, сбор и анализ результатов, а также составил текста научно-квалификационной работы, представленной в докладе.

Лично аспирантом Саловой Валентиной Геннадьевной была разработана технологическая схема получения вагинальных суппозиториев и спецификация на продукт.

Публикации

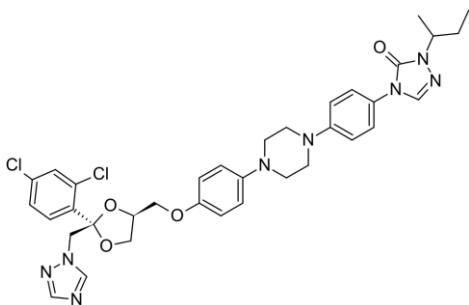
По теме НИР в процессе работы было опубликовано 8 работ, из них 5 статьи в научных журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, 2 статьи, в журналах, рецензируемых базой Scopus, 2 представление на конференции с международным участием.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ НИР

Материалы и методы

Материалами для исследования служат фармацевтические субстанции: итраконазол и декспантенол.

Субстанция *итраконазола* синтезирована компанией Ли Фарма Лимитед – Индия.



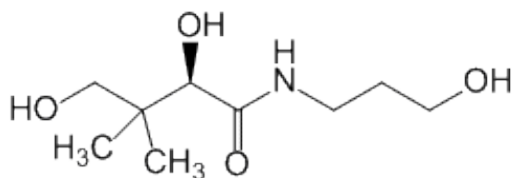
Брутто формула: $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

Итраконазол описан в различных фармакопеях, в том числе в USP, BP, EP.

Субстанция представляет собой белый или почти белый порошок, практически нерастворимый в воде, в метиленхлориде легко растворимый, умеренно растворимый в тетрагидрофуране и очень мало растворимый в 96 % этаноле.

Относится к группе триазолов. Обладает противогрибковым эффектом.

АФИ *декспантенола*, участвующий в исследовании изготовлен компанией БАСФ СЕ – Германия.



Брутто формула: $C_9H_{19}NO_4$

М.м. 205,25 г/моль

Декспантенол – прозрачная вязкая жидкость практически без запаха. Он хорошо растворим в воде и спирте, растворим в глицерине. Декспантенол слабо растворяется в эфире, нерастворим в масле и жирах.

При разработке состава и технологии получения изучаемых

лекарственных форм использовали следующие вспомогательные вещества: Witepsol S58 (дифильная суппозиторная основа); Witepsol S55(дифильная суппозиторная основа); Estaram W35 (липофильная суппозиторная основа); ПЭГ 1500 и 400 (полимеры для гидрофильной суппозиторной основы);

Технология изготовления лекарственной формы.

Вагинальные суппозитории изготавливались методом выливания.

Масса суппозитория: 3,0 г – рекомендуемая масса суппозитория для вагинального применения.

Дозировка действующих веществ была выбрана согласно доказанным в клинической практике эффективным дозам: 200 мг Итраконазола, 100 мг декспантенола.

Подбор типа суппозиторной основы.

Подбор суппозиторной основы основывался на данных современной литературы по фармацевтической технологии суппозитория. Поскольку лекарственная форма несет АФИ как гидрофильного (декспантенол), так и липофильного (итраконазол) характера, наилучшим технологическим решением будет использование дифильных суппозиторных основ с большим гидроксильным числом (>50). Липофильные суппозиторные основы не способны дать стабильную гетерогенную систему при введении в них декспантенола, а гидрофильные суппозиторные основы, несмотря на их стабилизирующие свойства, нежелательны к применению для вагинальных лекарственных форм, т.к. представители полимеров, используемых для получения гидрофильных суппозиторных основ (ПЭГ, полоксамеры) обладают сильными гигроскопическими свойствами, из-за чего сушат и раздражают слизистую влагалища.

Выбор наиболее оптимального состава

Анализ качества суппозитория проводится в соответствии с ОФС.1.4.1.0013.15.

В качестве первичного скрининга для выбора наиболее подходящих суппозиторных основ использовались следующие показатели: описание,

размер частиц, адгезия к ПВХ-пленке.

Образцы, удовлетворившие по внешнему виду и степени адгезии, подвергались дальнейшим испытаниям температуры плавления, время полной деформации и рН водного извлечения.

После скрининга для выбора наиболее подходящей основы было решено использовать функцию желательности Харрингтона.

Данный метод математического планирования эксперимента основывается на преобразовании значений различных параметров, выраженных различными единицами измерения, в безразмерную шкалу желательности.

Результаты

Изготовление суппозиторий:

Для изготовления суппозиторий на дифильной основе необходимое количество суппозиторной основы плавилось в соответствии с температурой плавления компонентов основы, затем расплав фильтровали и вводили в него действующие вещества при постоянном перемешивании.

После этого смесь гомогенизировали на трехвалковой мазетерке и разливали в нагретом виде в контурные ячеистые упаковки из полимерной пленки, отправляли в холодильник для затвердевания.

Были изготовлены суппозитории следующих составов:

Таблица 1. Составы вагинальных суппозиторий с итраконазолом и декспантенолом

Состав №	Итрако назола, мг	Декспан тенола, мг	Witepso 1 S55, мг	Witepso 1 S58, мг	Estaram W35, мг	Witepso 1 W35, мг	Ovucire ® 3460	Ovucire ® WL 3264	Suppoci re® NAS 50	ПЭГ 1500, мг	ПЭГ 400, мг
1	200	100	2685	-	-	-	-	-	-	-	-
2	200	100	-	-	-	-	-	-	1790	805,5	89,5
3	200	100	-	2685	-	-	-	-	-	-	-
4	200	100	-	-	-	1790	-	-	-	805,5	89,5
5	200	100	-	-	-	2685	-	-	-	-	-
6	200	100	-	-	2685	-	-	-	-	-	-
7	200	100		-	-	1342,5	-	-	-	1208,25	134,25
8	200	100	-	-	1342,5	-	-	-	-	1208,25	134,25
9	200	100	-	-	1790	-	-	-	-	805,5	89,5
10	200	100	-	-	-	-	-	-	2685	-	-
11	200	100	-	-	-	-	-	2685	-	-	-
12	200	100	-	-	-	-	2685	-		-	-

Выбор наиболее оптимального состава суппозиториев

По результатам оценки внешнего вида и однородности масс, все суппозитории были правильной формы, белого или почти белого цвета, однородные на продольном срезе одинаковые по массе.

Проверку на адгезию к ПВХ-пленке также прошли все суппозитории. Адгезия оценивалась визуально. Испытание считалось успешным, если извлечение суппозитория из первичной упаковки не приводило к расслаиванию или изменению формы суппозиториев.

Размер частиц определялся для всех суппозиториев, т.к. итраконазол вводился по типу суспензии. Анализ проводился с помощью оптической микроскопии и для всех суппозиториев размер частиц не превышал 100 мкм

По результатам скрининговых испытаний все суппозитории были допущены для дальнейших исследований.

Далее была проведена оценка параметров качества образцов суппозиториев по шкале желательности Харрингтона.

Для данного этапа были выбраны следующие параметры: температура плавления, время полной деформации, pH водного извлечения.

Общепринятые критерии шкалы желательности указаны в таблице 2.

Таблица 2. Стандартные отметки по шкале желательности.

Желаемая оценка	Отметки по шкале желательности
Очень хорошо	1,00-0,80
Хорошо	0,80-0,63
Удовлетворительно	0,63-0,37
Плохо	0,37-0,20
Очень плохо	0,20-0,00

Расчет начали с подбора значений параметра для каждой графы шкалы. То есть, значения параметра, неприемлемые для лекарственной формы,

оцениваются в 0,00 по шкале желательности, а наиболее оптимальное значение параметра – в 1,00.

Так для данного исследования были выбраны параметры «температура плавления» (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0011.18, метод 2), поскольку необходимо установить, насколько введение действующих веществ в количестве 12 % от массы суппозитория повлияло на этот параметр, время полной деформации (ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0010.15), рН водного извлечения (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0004.15), т.е. для вагинальных лекарственных форм это значение должно быть слабокислым или нейтральным.

Результаты оценки данных параметров представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты оценки качества образцов

№ состава	Т пл, °С	Время полной деформации, мин	рН водного извлечения
1	36,5	11,2	6,8
2	36,0	8,3	6,0
3	35,0	7,3	6,9
4	36,5	8,0	6,3
5	35,5	7,3	6,5
6	36,0	12	6,6
7	37,0	14,2	7,0
8	37,5	18,0	6,7
9	37,0	13,7	6,5
10	35,0	9,2	6,2
11	36,0	12,0	6,9
12	37,0	15	5,9

Результаты распределения параметров по шкале Харрингтона представлены в таблице 3.

По полученным данным был составлен график функции желательности, по которому в дальнейшем можно найти приблизительную желательность для каждого конкретного значения любого из выбранных параметров.

Обобщенный параметр желательности вычислялся по формуле:

$$Di = \sqrt[n]{\prod_j dji}$$

, где Di – обобщенный параметр желательности; n – количество рассматриваемых показателей; dji – частный параметр желательности для каждого показателя

Образец с Di наиболее близким к 1 является самым оптимальным для данного исследования.

Таблица 4. Распределение значений параметров на шкале желательности

Желаемая оценка	Отметки по шкале желательности	Температура плавления (X_1), °C	Время полной деформации (X_2), мин	pH водного извлечения (X_3)
Очень хорошо	1,00	35-36	6,0-11,0	5,0-6,0
Хорошо	0,80	34,5-36,5	4,0-13,0	4,5-6,5
Удовлетворительно	0,63	34,0-37,0	2,0-15,0	4,0-7,0
Плохо	0,37	33,0-38,0	1,0-16,0	3,5-7,5
Очень плохо	0,20	31,0-40,0	0,0-17,0	3,0-8,0

По данным таблицы 4 был построен график желательности Харрингтона

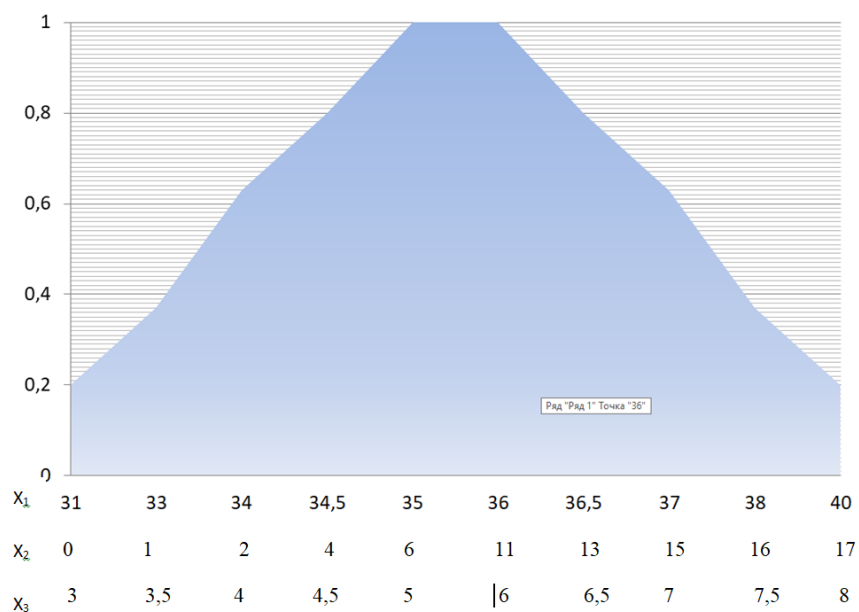


Рис. 1 График функции желательности для показателей свойств, ограничиваемых с двух сторон

Таблица 5. Результаты математического прогнозирования по методу Харрингтона

Состав, №	X1	d1	X2	d2	X3	d3	Di
1	36,0	1,0	8,3	1,0	6,0	1,0	1,0
2	36,5	0,8	11,2	0,8	6,8	0,63	0,739
3	35,0	1,0	7,3	1,0	6,9	1,0	1,0
4	36,5	0,80	8,0	1,0	6,3	0,8	0,862
5	35,5	1,0	7,3	1,0	6,5	0,8	0,99
6	36,0	1,0	12	0,8	6,6	0,63	0,796
7	37,0	0,63	14,2	0,63	7,0	0,63	0,63
8	37,5	0,37	18,0	0,2	6,7	0,63	0,36
9	37,0	0,63	13,7	0,63	6,5	0,8	0,682
10	35,0	1,0	9,2	1,0	6,2	0,8	0,928
11	36,0	1,0	12,0	0,8	6,9	0,63	0,796
12	37,0	0,63	15	0,63	5,9	1,0	0,735

По результатам математического исследования по методу Харрингтона были выбраны составы, уровень желательности которых оказался больше 0,8. Это оказались составы: 1; 3; 4; 5; 10.

Для подтверждения результатов был проведен тест на определение противогрибковой активности. Наблюдали зоны ингибирования роста микроорганизмов.

Для этого использовалась культуры микроорганизмов: *C. albicans*, *B. Subtilis*, *St. Aureus*, *E. Coli*. Результаты исследования занесены в таблицу 6.

Таблица 6. Антибактериальная активность образцов суппозиторий

Состав	Зоны ингибирования роста, мм			
	<i>C. albicans</i>	<i>B. Subtilis</i>	<i>St. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>
1	21,7±0,29	13,1±0,20	10,7±0,26	11,3±0,33
3	24,3±0,26	12,7±0,32	11,5±0,17	10,6±0,21
4	19,5±0,35	10,5±0,26	10,1±0,38	10,0±0,32
5	17,7±0,48	11,1±0,29	10,1±0,30	10,1±0,28
10	23,4±0,31	13,8±0,31	11,8±0,18	11,5±0,30
Суспензия итраконазола (контроль)	26,7±0,19	16,5±0,21	12,7±0,29	10,9±0,22

Все образцы показали наличие антимикробной активности.

Для этих пяти составов были проведены исследования высвобождения действующих веществ из суппозиторных основ, а также испытания на антимикробную активность.

Высвобождение оценивали проведением теста «Растворение» в соответствие с методикой, описанной в ОФС.1.4.2.0015.15 в приборе «Проточная ячейка». Средой растворения выступила модель вагинальной жидкости, изготовленная по следующему составу:

Таблица 7- Состав модели вагинальной жидкости

Натрия хлорид	3,51	Уксусная	1,00
---------------	------	----------	------

		кислота	
Калия гидроксид	1,40	Глицерол	0,16
Кальция гидроксид	0,222	Мочевина	0,40
Бычий сывороточный альбумин	0,018	Глюкоза	5,00
Молочная кислота	2,00	Вода очищенная	до 1 л
Соляная кислота		До pH 4,2	

Количественное определение итраконазола и декспантенола в пробах определяли методом ВЭЖХ.

По результатам теста «Растворение» был составлен профиль высвобождения итраконазола и декспантенола из суппозитория, который представлен на рис 4, 5:

Рисунок 2. Высвобождение итраконазола из суппозитория разного состава

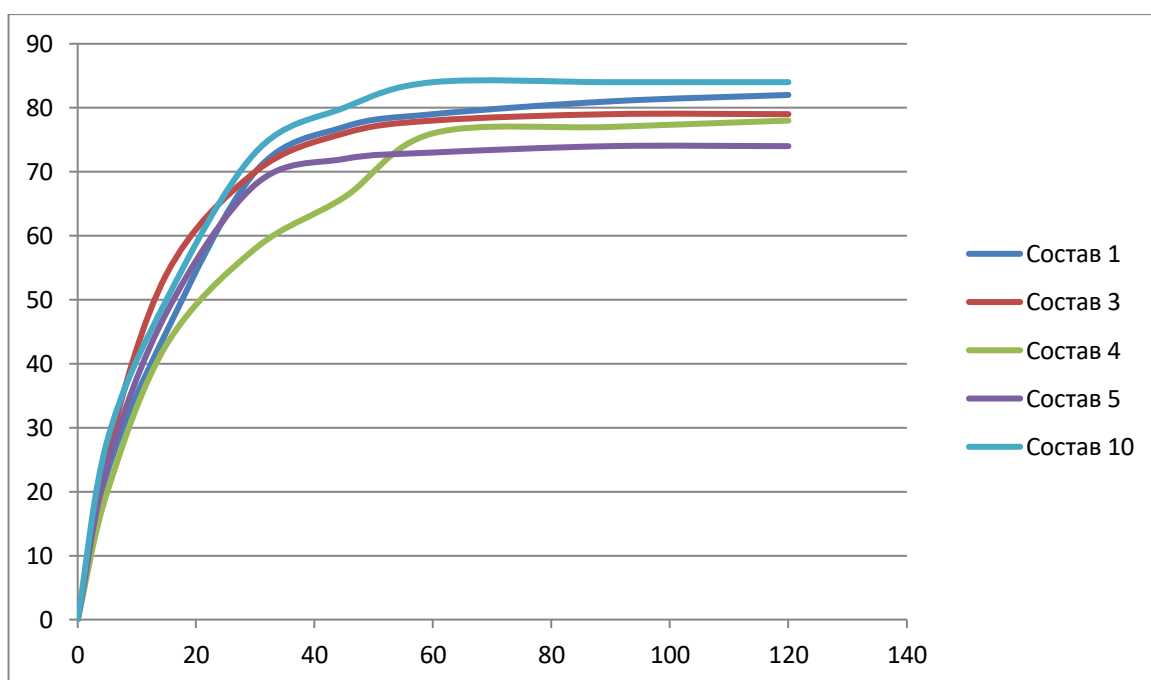
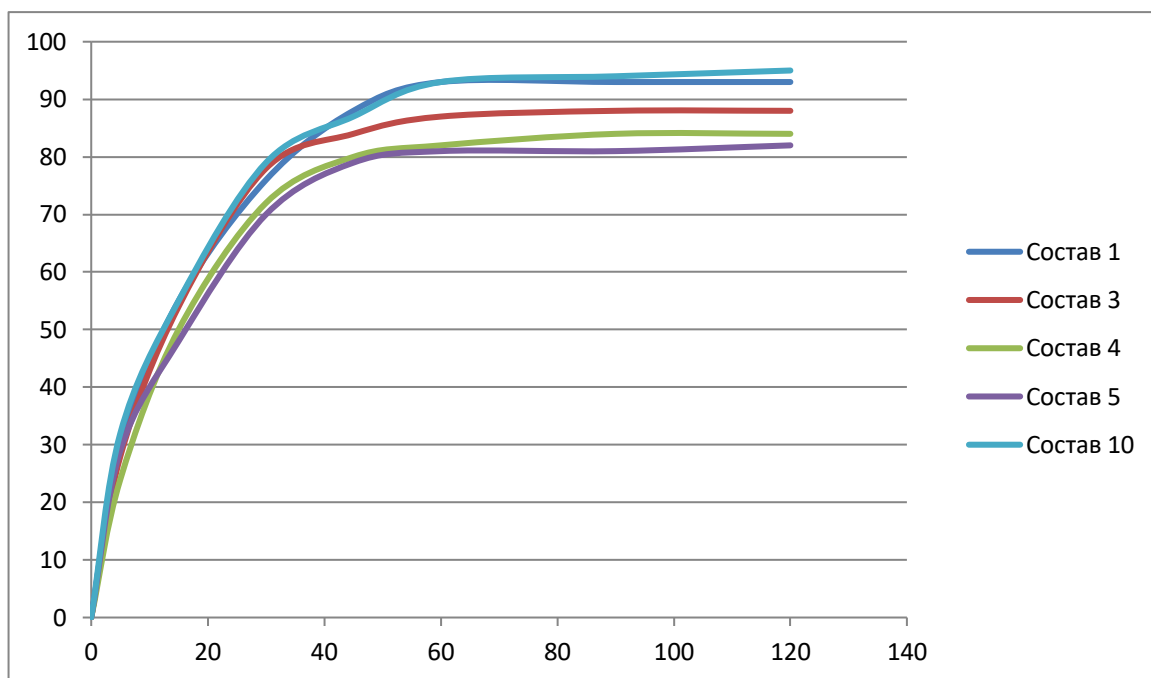


Рисунок 3. Высвобождение декспантенола из суппозиториях разного состава



Наилучшее высвобождение как итраконазола, так и декспантенола показал состав 10 (суппозиторная основа Suprocire NAS-50), а составы 4 и 5 – неудовлетворительный результат высвобождения итраконазола (менее 75 % за 45 минут).

Для составов 1, 3, 10 были проведены испытания стабильности лекарственной формы.

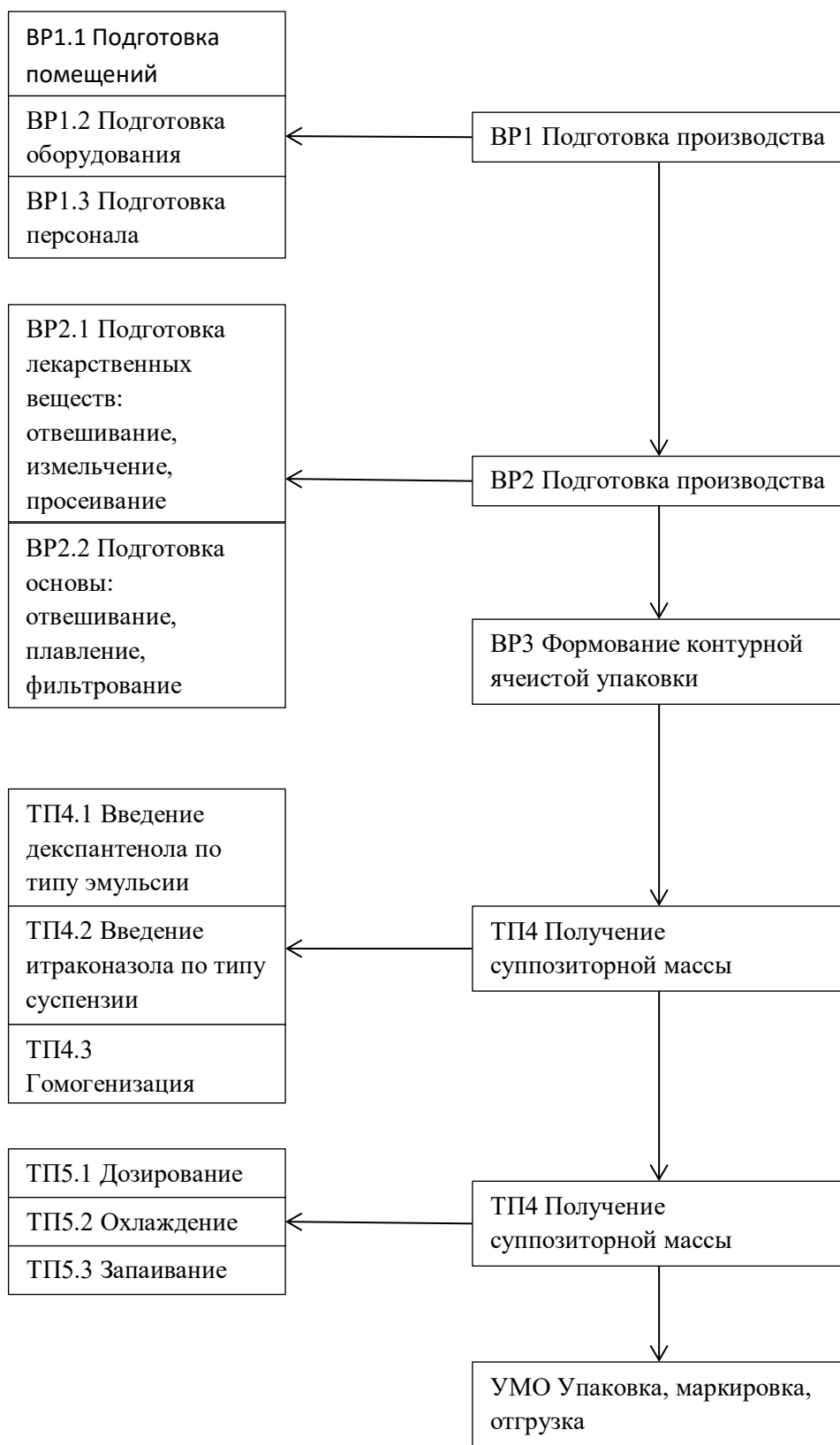
По 3 серии образцов каждого типа суппозиториев, упакованных в контурную ПВХ-пленку, оставили храниться при условиях 4 ± 2 °C (в холодильнике). При этом каждые полгода проводили анализ качества суппозиториев в соответствии с требованиями фармакопеи. В результате этого исследования был подтвержден срок годности суппозиториев 2 года.

Таблица 8. Показатели качества вагинальных суппозиториях с итраконазолом и декспантенолом

Показатели качества	Норма	Метод
Описание	Однородные суппозитории белого или почти белого цвета без вкраплений	Визуальный на продольном срезе
Качественное определение	Пики итраконазола и декспантенола на ВЭЖХ	ВЭЖХ
Размер частиц	Не более 100 мкм	ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия
Однородность массы	Допустимое отклонение – 5 %	ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»
Растворение	Не менее 75 % за 1 час	ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиториях на липофильной основе»
Температура плавления	Не более 37 °С	ОФС.1.2.1.0011.18 «Температура плавления»
Время полной деформации	Не более 15 мин	ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториях на липофильной основе»
Количественное определение	Не менее 97,0% и не более 103%	ВЭЖХ
Микробиологическая	Категория 2	ОФС.1.2.4.0002.18

чистота	микробиологической чистоты	«Микробиологическая чистота»
Упаковка	Ячеистая упаковка из ПВХ-пленки	ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств»
Маркировка	В соответствие с НД	ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств»
Хранение	В сухом прохладном при температуре 15-25°C.	ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств»
Срок годности	1 год	ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»

Рисунок 4. Технологическая схема производства суппозиториев.



Выводы и обсуждения

Итраконазол является эффективным препаратом для лечения вульвовагинального кандидоза, а декспантенол, вводимый в состав лекарственной формы, стимулирует регенерацию слизистой, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Для выбора суппозиторной основы для вагинальных суппозиторий предварительно был проведен первичный скрининг, основанный на физико-химических свойствах действующих веществ и суппозиторных основ. Для выбора оптимальной основы применен метод анализа с помощью функции желательности Харрингтона - метод математического планирования эксперимента, основанный на преобразовании значений различных параметров, выраженных различными единицами измерения, в безразмерную шкалу желательности. Суппозитории готовили методом выливания. Критерием выбора суппозиторной основы являются такие факторы как температура плавления, время полной деформации, pH водного извлечения. На основании полученных данных были рассчитаны параметры желательности, которые позволили выбрать две наиболее подходящие композиции суппозиторий с противогрибковым эффектом.

Для наиболее оптимальных составов был проведен анализ высвобождения действующих веществ и контроль антимикробной активности. В дальнейшем была определена стабильность составов и сроки годности.

В результате выполнения данной научно-квалификационной работы были выполнены задачи, установленные при проведении планирования исследования, а именно:

- был проведен анализ рынка противогрибковых препаратов. При этом лидером рынка считается флуконазол, однако он же и является частой причиной резистентности грибов рода *Candida* spp. Итраконазол представлен на рынке преимущественно в виде пероральных лекарственных форм

- осуществлен подбор суппозиторной основы для разработки вагинальных суппозиторий итраконазола. Для изготовления вагинальных суппозиторий были выбраны несколько дифильных суппозиторных основ с наиболее подходящими технологическими характеристиками в сочетании с ПЭГ.

- разработаны и изготовлены противогрибковые вагинальные суппозитории с итраконазолом, были оценены их технологические характеристики

- проведен анализ качества полученных вагинальных суппозиторий, в результате которого были выявлены наиболее подходящие с технологической точки зрения образцы.

Результаты данной работы являются базой для дальнейшего исследования вагинальных лекарственных форм с противогрибковыми свойствами. Также в дальнейшем могут быть проведены лабораторные, доклинические и клинические испытания для вывода препарата на рынок Российской Федерации и внедрения его в клиническую практику для лечения вульвовагинального кандидоза.

Список публикаций по теме НКР:

1. Иванова Д.Б. Выбор основы для вагинальных суппозиториях с противогрибковым эффектом с использованием функции желательности Харрингтона/ Д.Б. Иванова, В.Г. Салова, Ж.М. Козлова//Медико-фармацевтический журнал «Пульс».-2020.-Т.22.-№6
2. Салова В.Г. Сравнение методов определения высвобождения итраконазола из вагинальных суппозиториях/ В.Г. Салова, Е.Б. Одинцова, Ж.М. Козлова//Медико-фармацевтический журнал «Пульс».-2020.-Т.22.-№6
3. И.И. Краснюк. Обоснование выбора действующих веществ для создания комбинированного лекарственного препарата для лечения бактериального вагиноза/ И.И. Краснюк, Ж.М. Козлова, Е.Б. Одинцова, В.Г. Салова// World science: problems and innovations: сборник статей XLIII Международной научно-практической конференции. В 2 ч. Ч. 1. – 2020. – с 274 -278
4. Афолина И.С., Салова В.Г., Одинцова Е.Б., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. Технологические подходы к получению множественных эмульсий/ Международный научно-исследовательский журнал, 2020. № 6
5. Салова В.Г. Самоэмульгирующие системы доставки/ В. Г. Салова Е.Б. Одинцова, И.И. Краснюк,Ж.М. Козлова// Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 6
6. Подходы к повышению растворимости фармацевтических субстанций/ Ж.М. Козлова, В.Г. Салова, Ю.Е. Лебедева, Н.В. Полунина// Сборник: European Scientific Conference Сборник статей XX Международной научно-практической конференции. 2020. С. 286-288.