

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА
ОСНОВЕ СОЛОДКИ ГОЛОЙ
(*GLYCYRRHIZA GLABRA*)**

Специальность: 3400.01 - Технология лекарств, организация фармацевтического дела

Отрасль науки: Фармация

Соискатель: **Севиндж Эльхан гызы Мусаева**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2024

Диссертационная работа выполнена в АМУ на кафедре Фармацевтической технологии и управления фармации Азербайджанского Медицинского Университета.

Научный руководитель: заслуженный педагог, доктор фармацевтических наук, профессор
Махбуба Наби гызы Велиева

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Степанова Элеонора Фёдоровна

доктор фармацевтических наук, профессор
Сагиндыкова Баян Ахметовна

кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель
Маринченко Елена Викторовна

Диссертационный совет BFD 4.18 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета.

Председатель диссертационного совета:

_____ доктор фармацевтических наук, профессор
Эльдар Абдулла оглу Гараев

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ доктор философии по фармации, доцент
Санам Эльдар гызы Алиева

Председатель научного семинара:

_____ доктор фармацевтических наук, профессор
Айро (Андреева) Ирина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень разработки. Вся деятельность системы здравоохранения Азербайджана направлена на охрану и восстановление здоровья населения нашей страны и в успехе этих мероприятий важную роль играют высокоэффективные лекарственные средства, в том числе и растительного происхождения.

За последние десятилетия во всем мире отмечается увеличение числа патологий женской половой сферы (ЖПС), среди которых наиболее распространенными считаются воспалительные заболевания (ВЗЖПС). В общей структуре гинекологических заболеваний ВЗЖПС составляют 60-65% амбулаторных и до 30% госпитализированных случаев. Возбудителями этих патологий по данным ВОЗ в 10-15% случаях являются вирусы, среди которых преобладают вирус простого герпеса, папилломавирусы и цитомегаловирусы^{1,2,3}.

Подходы современной терапии заболеваний женской половой сферы (ЗЖПС) носят в первую очередь этиотропный характер, но в нее включают лекарственные препараты из многих фармакологических групп (нестероидные противовоспалительные, антисептические, противогрибковые, иммуномодулирующие и др. средства). Объясняется это тем, что при ЗЖПС в патологический процесс вовлекаются все системы организма, в том числе и обменные процессы. Однако, даже такое разнонаправленное лечение не всегда позволяет добиться полной реабилитации пациента и предотвратить рецидивы заболевания, поэтому терапию ЗЖПС рекомендуется комбинировать с фитотерапией. Фитотерапия в этом случае

¹ Peebles, K., High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. / K.Peebles, J.Velloza, J.K.Balkus [et. al.]//Sex Transm Dis., - 2019. Vol. 46(5), - p. 304–311.

² Gondwe, T. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease/ T.Gondwe, R.Ness, P.A.Totten [et. al.]// Sex Transm Infect. – 2020. Vol 96(6), - p.439-444.

³ Romaguera, R. Foreword — Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2019 // CDC. — 2021.

носит вспомогательный характер, но при приеме фитопрепаратов на организм действие оказывает натуральный биологический комплекс активных соединений лекарственного растения^{4,5,6,7}.

Многочисленными биофармацевтическими исследованиями была подтверждена важность лекарственной формы для доставки действующего вещества в патологический очаг. В зависимости от вида патологии, стадии и течения заболевания каждая лекарственная форма выполняет свой комплекс задач в организме больного. Поэтому из ассортимента лекарственных форм, назначаемых в гинекологии, в силу своих биофармацевтических свойств, особо перспективными считаются вагинальные суппозитории и гели. Вагинальные суппозитории и гели плавятся при температуре тела, просты в использовании и широко доступны, кроме того, они обладают уникальными свойствами – обеспечивают всасываемость действующего вещества в кровь, минуя печеночный барьер^{8,9}.

Развившаяся четкая тенденция активизации воспалительных и вирусных заболеваний ЖПС повсеместно, способствовала росту частоты ВЗЖПС и в Азербайджане. В регионе уровень данных патологий составляет 79,5% и в структуре

⁴ Алиева, Ф.А., Бабаева, С.Г. Оценка проблемы, повышение качества диагностики и ведения пациентов, совершенствование контроля, перспективы внедрения принципов общественного здравоохранения в профилактику и лечение инфекций, передаваемых половым путем в Азербайджане// -Баку, -2015. Т2, №2, - 12 с.

⁵ Ботоева, Е.А., Решетникова, Н.С., Цибилова, М.В. Применение фитоэкстрактов в гинекологии // Вестник Бурятского Государственного Университета, - 2017. вып. 3, - с. 27-37.

⁶ Dikke, G.B. Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in women with combined infections of the lower genital tract / G.B. Dikke, A.A. Sukhanov, I.I. Kukarskaya [et al.]// *Obstetrics Gynecology and Reproduction*, - 2021. №15 (3) -p.245-257.

⁷ Окунев А.А. Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП) - симптомы и лечение/ электронный ресурс, 2022.

⁸ Панкрушина, Т.А. Суппозитории. Современный взгляд на лекарственную форму / Т.А.Панкрушина, Л.Н.Ерофеева, Т.В.Орлова [и др.]. Монография, Курск:- 2017. - 212 с.

⁹ Анурова, М.Н. Определение реологических оптимумов вагинальных гелей / М.Н Анурова., Е.О. Бахрушина, А.М.Подколзин, [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств, - 2018. № 2(23), - с. 46-51.

заболеваемости преобладают патологии полимикробной этиологии (43,5%), бактериальный вагиноз (30-80%) и энтеровирусные инфекции. Возбудителями отмеченных урогенитальных инфекций являются в основном морфотипы гарднерелл (около 70,59%), грамположительные и грамотрицательные палочки (64,71% и 32,14%)^{10,11,12,13}.

Обеспечение Азербайджана растительными ресурсами содействовало накоплению богатого опыта по разработке технологий различных лекарственных препаратов из растительного лекарственного сырья. Особое внимание при этом уделялось солодке голой, как источнику природного комплекса биологически активных веществ, оказывающих лимфотропное, противовоспалительное, антивирусное, иммунокорректирующее, противоопухолевое и другие действия. Являясь уникальным источником многих активных веществ, глицирризиновой кислоты и фитоэстрогенов, в частности, солодка имеет широкую перспективу использования, в том числе и в гинекологической практике^{14,15,16,17}.

¹⁰ Heydərova, N.F. Hamiləliyin adəti pozulmaları və xronik enterovirus infeksiyaları olan qadınlarda hamiləliyin aparılma taktikası:/ tibb elmi doktoru dis.avtoferatı. / - Bakı, 2014. - 40 s.

¹¹ Şıxlı, V.Ş.Uşaqlıq yolunun opportunist bakterial infeksiyaları ilə xəstələrdə hamiləliyin gedişi və nəticəsi: / tibb üzrə fəlsəfə doktoru dis.avtoferatı. / - Bakı, 2014. - 22 s.

¹² Багирова, Л.У. Современные принципы диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста в условиях г. Баку: / автореферат дис. доктора фармацевтических наук. / - Баку, 2013.–22с.

¹³ Рзаева, Л.Ф. Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующего бактериального вагиноза и совершенствование методов лечения: /автореферат дис. кандидата медицинских наук. /- Баку, 2016, - 21 с.

¹⁴ Vəliyeva, M. Biyan və onun təbabətdə tətbiqi /M.Vəliyeva. - Bakı: Elm və təhsil, - 2012-224 s.

¹⁵ Jafari, Z. The effect of *Glycyrrhiza glabra* L. on Primary Dysmenorrhea compared with Ibuprofen: A Randomized, Triple-Blind Controlled Trial. / Z.Jafari, M.Emtiazy, F.Sohrabvand [et. al.]// Iran J Pharm Res., - 2019. Fall; 18(Suppl1), - p.291-301.

¹⁶ Аммосов, А.С., Литвиненко, В.И., Попова, Т.П. Солодка: применение в мировой практике “Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции”, - Харьков. (обзор по материалам охранных документов за период с 1901 по 2020 годы).

¹⁷ Musayeva, S. Prospects for the development of drugs with antiviral activity based on licorice / S.Musayeva, M.Valiyeva, F.Madatli [et. al.] // Eurasian Chem.Comm., -2021. Vol 3, - p. 301-309.

Таким образом, разработка состава и технологические исследования лекарственных форм, содержащих компоненты солодки голой, для применения ее фармакотерапевтических эффектов в лечении и профилактике ЗЖПС является своевременным и актуальным научно-исследовательским направлением.

Объекты и методы исследования: суппозиторные основы (ПЭО, смесь масел, витепсол), гелеобразователи (производные метилцеллюлозы), вспомогательные вещества (полисорбат 80, Lanette®SX). Устанавливались нормы качества вагинальных суппозиторий и интим-геля, реологические характеристики, антимикробная и противогрибковая активности суппозитория. Использовались современные методы анализа (метод Л.Крувчинского, спектрофотометрия, хроматография, диско-диффузионный тест и т.д.).

Цель и задачи исследования. Разработка технологии получения и установление норм качества вагинальных лекарственных форм на основе солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*).

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих задач:

- разработать состав вагинальных суппозиторий с экстрактом солодкового корня, на основе биофармацевтических исследований вспомогательных компонентов;
- разработать состав интим-геля на основе густого экстракта солодки голой по результатам анализа вспомогательных компонентов;
- предложить модель технологической схемы производства вагинальных суппозитория и профилактического вагинального интим-геля с густым экстрактом солодкового корня;
- установить нормы качества разработанных вагинальных лекарственных форм;
- изучить реологические характеристики, антимикробный и противогрибковый эффект опытных вагинальных суппозиторий.

Научная новизна диссертации.

Впервые в Азербайджане

- проведен сравнительный анализ используемых в гинекологической практике фитопрофилактических и фитотерапевтических средств и на основе солодки голой в частности;
- проведены биофармацевтические исследования по подбору вспомогательных веществ, входящих в состав опытных вагинальных суппозиториях с густым экстрактом солодки голой;
- проведены исследования по подбору вспомогательных веществ, входящих в состав профилактического интим-геля с густым экстрактом солодки голой;
- разработаны технологические основы производства вагинальных суппозиториях и интим-геля с густым экстрактом солодки голой;
- установлены нормы качества разработанных вагинальных лекарственных форм и изучены реологические характеристики, антимикробный и противогрибковый эффекты опытных вагинальных суппозиторий.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования. Научно-обоснованный материал по разработке вагинальных лекарственных средств на основе густого экстракта солодки голой в форме вагинальных суппозиториях и фитопрофилактического интим-геля внедрен в учебный процесс кафедры «Фармацевтическая технология и управление фармации» АМУ для студентов фармацевтического факультета и применяется в предметах «Фармацевтическая технология-1» и «Фармацевтическая технология-2». Получен Евразийский патент № 033596 «Суппозитории для лечения эрозии шейки матки» от 07.11.2019, позволяющий рекомендовать разработанные вагинальные суппозитории на основе густого экстракта солодки голой в производство Национального Промышленного Парка «Biyap» Азербайджанской Республики.

Разработана промышленная схема производства вагинальных суппозиториях и фитопрофилактического интим-геля на основе густого экстракта солодки голой.

В бюллетенях Евразийского Патентного Ведомства опубликованы патенты: № 201600339/26 от 02.05.2016 «Средство для профилактики и лечения мочеполовой системы у мужчин на основе лекарственных растений»; № 201800275 29.03.2018 «Средство для лечения проктологических заболеваний», № 201800277/26 от 30.04.2018. «Средство для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы».

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены на научных конференциях: Конгрессе Азербайджана по Аллергологии, Иммунологии и Иммунореабилитации (г. Баку, 19-20 октября 2012); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы фармацевтической науки и практики» (г. Владикавказ, 2013,), итоговых конференциях АМУ «Təbabətın aktual problemləri»(г. Баку, 2013, 2014, 2015, 2018), «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (г. Пятигорск, 2016), посвященный 90-летию создания АМУ и 80-летию высшего фармацевтического образования в Азербайджане “Əczaçılığın müasir problemləri” V Международный научный конгресс (г. Баку, 2021), Karabakh II. International Congress of Applied Sciences (г. Баку, 2021), Proceedings of the 10th international scientific conference on "Scientific achievements and challenges in biology" (Баку, 2021).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 20 статей и тезисов, в том числе 8 за рубежом, разработаны учебно-методические рекомендации, получен 1 Евразийский Патент, а также 3 положительных решения на Евразийские Патенты.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Биофармацевтическое исследование вспомогательных веществ, входящих в состав вагинальных суппозиторий с густым экстрактом солодкового корня;
- Результаты подбора вспомогательных веществ и разработка состава профилактического интим-геля с густым экстрактом солодки голой;

- Технологические основы производства вагинальных суппозитория и профилактического вагинального интим-геля с густым экстрактом солодкового корня;
- Результаты установления норм качества, разработанных вагинальных лекарственных форм;
- Изучение реологических характеристик, антимикробного и противогрибкового эффектов опытных вагинальных суппозиторий.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения (10103 знаков), 6 глав – обзора литературы (55938 знаков), объектов и методов исследования (17543 знаков), разработки состава вагинальных суппозитория с густым экстрактом солодкового корня (33663 символов), разработки состава интим-геля на основе густого экстракта солодки голой (17526 знаков), моделирования технологических процессов производства вагинальных суппозитория и интим-геля, содержащих густой экстракт солодки голой (7657 знаков), установления норм качества и изучения реологических характеристик и эффектов опытных вагинальных суппозитория (24737 знаков), заключения (20540 знаков), выводов (2264 знаков), практических рекомендаций (737 знаков) и списка литературы. Общее количество знаков диссертационной работы 197737. Материалы диссертации в виде компьютерного текста изложены на 171 страницах, содержат 32 таблицы, 6 рисунков и 13 диаграмм. Библиография включает 209 источника, в том числе 13 на национальном языке и 196 на иностранном языке.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты и методы исследования.

При разработке технологии получения вагинальных лекарственных форм на основе солодки голой использовали готовый густой экстракт солодки (*Extractum Glycyrrhizae spissum*), полученный в промышленном парке ООО «Biyon Products» из местного сырья.

Объектами исследования служили:

- суппозиторные основы: гидрофильные – полиэтиленоксиды (ПЭО) с молекулярными массами 1500 и 400 в различных соотношениях (7:3; 8:2; 9:1) и желатиноглицериновая основа; липофильные - гидрожир, масло какао и смесь масел какао, облепихового, расторопши в соотношении 6:3:1; дифильные -сплав гидрогенизированного хлопкового масла с 3% эмульгатором Т-2 (ГХМ-3Т), витепсол (Witepsol));
- структурно-механические особенности гидрофильных, липофильных и дифильных основ, и степень высвобождения действующего вещества из суппозитория, приготовленных на этих основах;
- вспомогательные вещества (полисорбат 80, пирогенный диоксид кремния и желатоза), используемые в технологии вагинальных суппозиториях с густым экстрактом солодки голой; определяли концентрацию приоритетного вспомогательного вещества;
- интим-гель, приготовленный на 5 гелеобразователях - альгинате натрия Protanal CR 8223 (FMCBioPolymer), метилцеллюлозе МЦ, гидроксипропилцеллюлозе Klucel® (Ashland), гидроксипропилцеллюлозе Natrosol® 250G (Ashland) и редкосшитом акриловом полимере Carbopol ETD 2020 (Lubrizol);
- вспомогательное вещество, эмульгатор Lanette®SX (смесь цетеарилового спирта, натрия лаурилсульфата и натрия цетеарил сульфата), в составе интим-геля с густым

- экстрактом солодки голой; определяли его оптимальную концентрацию;
- готовые вагинальные суппозитории и интим-гель с густым экстрактом солодки голой – устанавливали нормы качества. Дополнительно определяли реологические характеристики, антимикробный и противогрибковый эффекты опытных вагинальных суппозиториях и антиоксидантную активность густого экстракта солодки голой.

Методы исследования: Выбор оптимальной суппозиторной основы для вагинальных суппозиториях с густым экстрактом солодки голой проводили по результатам изучения структурно-механических характеристик суппозиториях на этих основах (растворимости для суппозиториях на гидрофильных основах; температуры плавления (t_p^0) и затвердевания (t_z^0), твердости (h), времени полной деформации (t'_d) для суппозиториях на липофильных и дифильных основах). Степень высвобождения глицирризиновой кислоты из анализируемых вагинальных суппозиториях, определяли методом Л.Крувчинского, основанном на равновесном диализе действующего вещества через полупроницаемую мембрану в различные среды. Спектрофотометрическим методом в УФ-области при 258 нм определяли приоритетную суппозиторную основу по максимальной степени высвобождения глицирризиновой кислоты в водную и кислую среды. Кислые свойства среде придавал ацетатный буферный раствор (рН 3,7-4,0).

Приоритетное стабилизирующее вспомогательное вещество для суппозиториях с густым экстрактом солодки голой и его необходимую концентрацию мы также определяли методом равновесного диализа (по Л.Крувчинскому) в водную и кислую среды.

Приоритетный гелеобразователь и необходимую концентрацию эмульгатора Lanette®SX для интим-геля определяли посредством сравнительной оценки коэффициентов кинетической устойчивости образцов интим-геля, приготовленных на испытуемых гелеобразователях с добавлением различных

концентраций Lanette®SX (1,0, 2,0 и 3,0%). Правильность выбора приоритетного гелеобразователя (метилцеллюлозы (МЦ)) подтверждали сравнением осмотической активности МЦ с другими производными целлюлозы.

Нормы качества приготовленных вагинальных суппозиториях оценивали в соответствии с ОСТ (№ 91500.05.001-00 «Стандарт качества лекарственных средств. Основные положения») и ОФС (1.4.1.0008, ГФ XV) «Мягкие лекарственные формы». Анализировали также микробиологическую чистоту, реологические показатели, антимикробную и противогрибковую активности. Изучали антиоксидантную активность различных концентраций густого экстракта солодки.

Нормы качества приготовленного интим-геля определяли потенциометрически.

В процессе статистической обработки использовались программы MS Excel, Statistika 6.0 и SPSS.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка состава суппозиториях с экстрактом солодкового корня. Определение приоритетной суппозиторной основы для моделируемых вагинальных суппозиториях с густым экстрактом солодки мы начали с оценки растворимости суппозиториях на гидрофильных основах (ПЭО с молекулярными массами 1500 и 400 в различных соотношениях (7:3; 8:2; 9:1) и желатиноглицериновой основе). Среднее значение растворимости суппозиториях на ПЭО основах имело значение $1,63 \pm 0,05$ г/мин. Лучшей растворимостью обладали ПЭО (8:2) и ПЭО (9:1). Через 15, 30 и 45 мин. между растворимостью ПЭО (8:2) и ПЭО (9:1) по критерию Уилкоксона (W) отмечались статистические различия разной степени достоверности (соответственно $^{15}W=20,5$, $p=0,025$, $r_{ПЭО(8:2)/ПЭО(9:1)} < 0,050$; $^{30}W=55,0$, $p=0,005$, $r_{ПЭО(8:2)/ПЭО(9:1)} < 0,010$; $^{45}W=0$, $p=0,005$, $r_{ПЭО(8:2)/ПЭО(9:1)} < 0,010$), через 60 мин различия отсутствовали ($^{60}W=6,0$, $p=0,102$, $r_{ПЭО(8:2)/ПЭО(9:1)} > 0,050$).

Следовательно, через час эти основы одинаково полностью растворились.

Через 15, 30, 45 и 60 мин между растворимостью ПЭО (8:2) и желатино-глицериновой основой отмечались значимые различия (соответственно, $^{15}T=-30,450$, $^{30}T=-12,378$, $^{45}T=11,901$, $^{60}T=-18,277$, $p<0,001$). Через 15, 30 и 60 мин между растворимостью ПЭО (9:1) и желатино-глицериновой основой также отмечались статистически значимые различия (соответственно, $^{15}T=-7,267$, $^{30}T=-28,935$, $^{45}T=-19,491$, $^{60}T=-15,096$, $p<0,001$).

Однако, высокая растворимость суппозиторий на ПЭО выражает их особую гигроскопичность, которая может привести к дегидратации слизистых. Неполная растворимость суппозиторий на желатино-глицериновой основе (остаток $0,19\pm 0,09$) характеризовала ее растворимость с небольшим эффектом набухания, что нежелательно для слизистых. Данная основа имеет к тому же малую механическую прочность и твердость, но главное, склонна к микробной контаминации и плесневению.

Из липофильных основ структурно-механическим требованиям, предъявляемым к вагинальным суппозиторным основам (температура плавления $t_p^0 \approx 37^0\text{C}$, разница между температурой плавления и температурой затвердевания t_p^0 и $t_z^0 + 5^0\text{C}$, время полной деформации не более 15 мин.) не отвечали твердый жир кондитерский и масло какао. t_p^0 твердого жира была выше 37^0C (соответственно $38,4\pm 0,30$) и разница между t_p^0 и t_z^0 составляла $8,2^0\text{C}$ (соответственно $38,4\pm 0,30$ и $30,2\pm 0,25$). Масло какао, наоборот, имело t_p^0 ниже 37^0C (соответственно $34,6\pm 0,28$), и разница между t_p^0 и t_z^0 составляла 9^0C (соответственно $34,6\pm 0,28$ и $27,4\pm 0,28$). Суппозитории на смеси масел какао, облепихи и расторопши имели оптимальные t_p^0 ($36,9^0\text{C}\pm 0,17$) и разницу значений между t_p^0 и t_z^0 ($4,3^0\text{C}$). Между t_p^0 смеси масел (с/м), твердого жира (тв/ж) и масла какао (м/к) по критерию Стьюдента наблюдались статистически значимые различия (соответственно $T_{\text{с/м и тв/ж}}=11,115$, $T_{\text{с/м и м/к}}=-18,459$, $p < 0,001$). Между t_z^0 смеси масел, твердого жира кондитерского типа А и

масла какао также наблюдались различия (соответственно $T_{c/m}$ и $t_{b/j} = -19,832$, $T_{c/m}$ и $m/k = -32,263$, $p < 0,001$). Между твердостью (h) смеси масел, твердого жира и масла какао также наблюдались статистические различия (соответственно $T_{c/m}$ и $t_{b/j} = 5,348$, $T_{c/m}$ и $m/k = 25,896$, $p < 0,001$). Время полной деформации t'_d смеси масел ($6,6 \pm 0,22$) статистически значимо отличалось от t'_d твердого жира ($9,6 \pm 0,23$) и масла какао ($5,6 \pm 0,40$) (соответственно, $T_{c/m}$ и $t_{b/j} = -36,145$, $T_{c/m}$ и $m/k = 5,815$, $p < 0,001$).

Из дифильных основ наиболее подходящими структурно-механическими показателями обладал витепсол (соответственно показатели $t_p^0 36,8 \pm 0,17$; $t_z^0 30,8 \pm 0,17$; $h 6,1 \pm 0,26$ и $t'_d 6,4 \pm 0,21$). Между t_p^0 смеси масел (с/м) и ГХМ-3Т (гхм) наблюдались статистически значимые различия ($T_{c/m}$ и $гхм = -4,269$, $p = 0,002$, $p < 0,010$). Между t_p^0 смеси масел и витепсол статистически значимые различия не наблюдались ($T_{c/m}$ и $v = 0,742$, $p = 0,477$, $p > 0,050$). Между t_z^0 смеси масел, ГХМ-3Т и витепсол наблюдались статистически значимые различия (соответственно $T_{c/m}$ и $гхм = 13,784$, $T_{c/m}$ и $v = 19,398$, $p < 0,001$). Между твердостью (h) смеси масел и ГХМ-3Т наблюдались статистически значимые различия ($T_{c/m}$ и $гхм = 4,528$, $p = 0,001$), между h смеси масел и витепсом различия не отмечались ($T_{c/m}$ и $v = 2,068$, $p = 0,069$, $p > 0,050$). Время полной деформации t'_d смеси масел ($6,6 \pm 0,22$) и ГХМ-3Т статистически значимо различались ($T_{c/m}$ и $гхм = 2,786$, $p = 0,021$, $p < 0,050$); t'_d смеси масел и витепсолом статистически значимо не различались ($T_{c/m}$ и $v = 1,696$, $p = 0,124$, $p > 0,050$).

Таким образом, по результатам исследования оптимальными мазевыми основами оказались смесь масел и витепсол. Далее, методом Л.Крувчинского, сравнивали уровень кинетики глицерризиновой кислоты из вагинальных суппозиториев на оптимальных основах в водную и кислую среды.

Средние показатели доступности глицерризиновой кислоты из суппозиториев на смеси масел и витепсолом в водную среду статистически достоверно различались (соответственно:

$^{15}T=-5,605$, $p=0,005$, $p<0,050$, $^{30}T=85,791$, $p<0,001$, $^{45}T=55,223$,
 $^{60}T=-41,097$, $^{75}T=20,083$, $p<0,010$).

Сравнение средних показателей концентрации глицирризиновой кислоты, выделившейся из суппозитория на смеси масел и витепсале в кислый буферный раствор показало также преимущественную кинетику глицирризиновой кислоты из суппозитория на смеси масел. Через 15 мин между показателями отмечались следующие статистические различия - $T=34,98$ ($p<0,001$); через 30 мин - $T=59,70$ ($p<0,001$); через 45 мин - $T=51,32$ ($p<0,001$); через 60 мин - $T=21,13$ ($p<0,001$); через 75 мин - $T=24,56$ ($p<0,001$).

С целью улучшения качества и, главное, повышения стабильности опытных вагинальных суппозитория с густым экстрактом солодки голой мы ввели в состав суппозитория дополнительное, стабилизирующее, вспомогательное вещество.

Сравнивали полноту высвобождения глицирризиновой кислоты в водную среду и ацетатный буферный раствор из суппозитория, приготовленных на смеси масел с добавлением полисорбата 80, пирогенного диоксида кремния и желатозы в среднем количестве (2%). Максимальная кинетика глицирризиновой кислоты из суппозитория, приготовленных на смеси масел в водную среду отмечалась при использовании полисорбата 80. Через 15 мин статистические различия по критерию ANOVA составляли: $A=21180,121$ ($p<0,001$), через 30 - $A=56931,909$ ($p<0,001$), через 45 - $A=17806,031$ ($p<0,001$), через 60 - $A=12778,169$ ($p<0,001$), через 75 - $A=6848,563$ ($p<0,001$).

На следующем этапе исследования определялась концентрация полисорбата 80, способствующая максимальному выделению глицирризиновой кислоты из моделируемых суппозитория в кислый буферный раствор. Минимальное значение доступности отмечалось в присутствии полисорбата 1%, максимальное - в присутствии полисорбата 3%. Соответственно, через 15 мин значение доступности - $88,82\pm 0,10$ при полисорбате 1% и $89,32\pm 0,06$ при полисорбате 3% ($A=22,878$, $p<0,001$), через 30 мин - $89,20\pm 0,10$ и $89,50\pm 0,12$ ($A=6,814$, $p=0,012$, $p<0,050$), через 45 мин - $89,42\pm 0,10$ и $89,72\pm 0,06$

($A=9,722$, $p=0,003$, $p<0,05$), через 60 мин - $89,54\pm 0,11$ и $90,06\pm 0,13$ ($A=21,148$, $p<0,001$), через 75 мин - $89,56\pm 0,17$ и $90,58\pm 0,06$ ($A=66,127$, $p<0,001$). Однако, в НТД предельно допустимое количество введения полисорбата 80 в лекарственную форму составляет не более 1%.

С учетом проведенного исследования предложенный состав моделированных вагинальных суппозиториях с густым экстрактом солодки голой включает: густой экстракт солодки голой 0,2 гр.; суппозиторную основу смеси масел какао, облепихи и расторопши (6:3:1) 4,0 гр.; полисорбат 80 - 0,1 гр.

Определение в качестве приоритетной основы смеси масел, дало нам основание использовать для приготовления суппозиториях метод выливания. Масса включенных в суппозитории составляющих (густой экстракт солодки голой – 0,2 гр. и полисорбат-80 – 0,1 гр.) превысила допустимые 5% от общей массы суппозиториях (4 гр.), поэтому потребовался перерасчет количества суппозиторной основы с учетом коэффициента замещения (K_z).

Для расчета K_z экспериментально было изготовлено 40 вагинальных суппозиториях: 20 «плацебо», не содержащих активных ингредиентов и 20, содержащих активные ингредиенты. Отношение разности между массой 20 суппозиториях с густым экстрактом солодки голой + полисорбат 80 гр. (85,80 гр.) и «плацебо» (79,69 гр.) к общей массе густого экстракта солодкового корня + полисорбат 80, содержащихся в 20 суппозиториях (5,98 гр.) позволило определить $K_z(1,02)$. Далее, масса суппозиторной основы рассчитывалась как разность между массой 20 суппозиториях «плацебо» и K_z умноженное на общую массу вспомогательных веществ (густого экстракта солодки голой + полисорбат-80), содержащихся в 20 суппозиториях, что составило 73,60 гр.

Разработка состава профилактического интим-геля с экстрактом солодкового корня. С целью подбора оптимального типа гелеобразователя и концентрации эмульгатора, опытный интим-гель готовили на пяти гелеобразователях, добавляли густой экстракт солодки голой и эмульгатор в

различных концентрациях (1,0, 2,0 и 3,0%) и далее определяли показатели коэффициента кинетической устойчивости (ККУ), приготовленных гелевых образцов. Наименьший показатель ККУ характерен для производных целлюлозы, в частности метилцеллюлозы (МЦ) (соответственно через сутки при добавлении 1% эмульгатора 0,07, 0,15, 0,21). Дальнейшие расчеты позволили установить отрицательное значение (-0,05; -0,05; -0,06) отклонения $ККУ_{МЦ}$ от среднего показателя, что доказывает наличие действительно наименьших значений коэффициента ККУ для МЦ (среднее значения коэффициента $ККУ_{МЦ} \approx 0,16$). Однородность отклонений коэффициента $ККУ_{МЦ}$ от среднего показателя отмечается через 7 суток при приготовлении интим-геля, с добавлением эмульгатора в концентрации 1,0%; 2,0%; 3,0%. В результате делаем вывод, что кинетически устойчивый интим-гель с густым экстрактом солодки голой может получиться на МЦ при добавлении и среднего количества (2,0%) эмульгатора.

Для подтверждения приоритетности МЦ, как гелеобразователя, для модулированного профилактического интим-геля нами было дополнительно проведено сравнительное исследование осмотической активности (ОА) и других производных целлюлозы (гидроксилпропилцеллюлоза (ГПЦ) и гидроксилэтилцеллюлоза (ГЭЦ)). По результатам расчетов ОА наиболее выраженной осмотической активностью обладал гель на МЦ, который поглощая до 254% воды от первоначальной массы, сохранял осмотическую активность до 10 часов. Сравнение степени адсорбции жидкости через полупроницаемую мембрану в образцы геля, приготовленного на МЦ и других гелеобразователях через промежутки времени показало, что между степенью адсорбции жидкости через 2 и 6 часа гелями на МЦ и ГПЦ статистические различия отсутствовали (соответственно, $T=-0,557$, $p=0,591$, $T=-2,236$, $p=0,052$, $p>0,050$), через 4 часа между степенью абсорбции гелей на МЦ и ГЭЦ также отсутствовали статистические различия ($T=-1,627$, $p=0,138$, $p>0,050$).

На основании вышеприведенных исследований был обоснован состав профилактического интим-геля: густой экстракт солодки голой 5,0 гр.; МЦ 6,0 гр; Lanette®SX 2,0 гр.; консерванты нипагин/нипазол (1:3) 0,15-0,23 гр.; влагоудерживающий компонент глицерин 20,0 гр.; воды, очищенной до 100 гр.

Технологический процесс производства вагинальных суппозиториев и интим-геля, содержащих густой экстракт солодки голой.

Нами были предложены модели технологических схем получения суппозиториев и интим-геля, состоящие из вспомогательных работ (ВР) (санитарная обработка помещения, оборудованная, суппозиторной формы и реактора-смесителя), необходимых расчетов, подготовки основы, гелеобразователя и лекарственных веществ, введения действующих и вспомогательных веществ, получения, формирования и упаковки готовой продукции (рис.1).

На стадии ТП 4 (технологический процесс), при подготовке суппозиторной основы, введении вспомогательных и действующего вещества, массу смеси масел какао, облепихи и расторопши (6:3:1) расплавляли при температуре не выше 37⁰С, затем фильтровали через колатуру с двуслойной марлей. Полисорбат 80 при 35⁰ С вводили в 1/8 часть суппозиторной основы при интенсивном помешивании в смесителе. После 45 минутного растирания добавляли оставшуюся суппозиторную основу и четверть часа при оборотах 45-50 в минуту вымешивали. Раствор густого экстракта солодки голой при 35⁰ С, предварительно смешали в течение 60 минут с 1/4 суппозиторной основы, включающей и полисорбат 80, далее, вводили в остальную суппозиторную основу и перемешивали еще 25 минут. Полученную массу проверяли на однородность, время полной деформации, температуры застывания и плавления, количество глицерризиновой кислоты и микробиологическую чистоту. Качественную суппозиторную массу отправляли на стадию формирования вагинальных суппозиторий. На стадии ТП 5 ячейки формы заполняли полученной

выше расплавленной ($t_{п}36-37^{\circ} \text{C}$) массой, охлаждали 20-25 минут, затем проверяли внешний вид, массу, количественное содержание действующего вещества в готовой продукции.

На заключительной упаковочно-маркировочной операции (УМО) вагинальные суппозитории с густым экстрактом солодки голой упаковывали по 6 шт. К готовым суппозиториям прикладывали инструкцию по применению, закладывали в коробки надпись, информирующую о наименовании препарата на азербайджанском, русском и латинском языках, количестве густого экстракта солодки голой, приходящегося на одну суппозиторию, сроку годности. Готовые суппозитории посерийно подвергались контролю качества. Предложенная технологическая схема была использована для получения 4 партий вагинальных суппозиторий.

Алгоритм технологии получения опытного интим-геля включал: получение гелеобразователя, добавление густого экстракта солодки голой в глицерине, добавление эмульгатора Lanette®SX и консервантов, перемешивание, гомогенизирование, деаэрацию композиции, фасовку, упаковку и маркировку (рисунок 1).

На стадии получения гелеобразователя, в реактор-смешиватель, со скоростью до 80 об/мин, внесли $\frac{1}{2}$ требуемое количество воды очищенной и нагрели содержимое реактора до температуры 80-90 °С. Затем в реактор загрузили требуемое количество метилцеллюлозы. Перемешали содержимое до однородности, затем оставили при комнатной температуре до охлаждения, прилили остальной объем воды и выдержали при температуре от 4°С и ниже до полного растворения.

Далее, в реактор-смешиватель внесли отмеренное количество смеси густого экстракта солодки голой в глицерине, эмульгатор Lanette®SX и консерванты. Перемешали и прогомогенизировали. Деаэрацию провели суточным отстаиванием, периодически перемешивая массу. По окончании всех технологических стадий гелевую продукцию анализировали по нормативным параметрам в соответствии с ТУ (товарный вид, запах, окраска, кислотность, водное содержание и т.д.). Получив

положительные результаты анализа, содержимое реактора отправили на стадию фасовки и маркировки.

Установление норм качества и изучение реологических характеристик и эффектов опытных вагинальных суппозиторий проводили по фармакопейной статье на суппозитории, приготовленные на липофильной основе и содержащие растительное сырье: оценивали внешний вид (форма, цвет), отсутствие примесей, время полной деформации, среднюю массу и отклонению от нее, однородность дозирования, температуру плавления, стабильность в процессе хранения, подлинность и количественное содержание глицирризиновой кислоты, кислотное, йодное и перекисное числа и микробиологическую чистоту.

Полученные суппозитории по внешнему виду были одинаковой торпедовидной формы, гладкие, бурого цвета со своеобразным запахом, однородные (продольный срез без вкраплений). Подлинность вагинальных суппозиторий определяли качественными реакциями на глицирризиновую кислоту. Чистоту продукции на отсутствие возможных примесей оценивали тонкослойной хроматографией (ТСХ). Определение стабильности вагинальных суппозиторий во времени проводили методом "форсированного старения". Готовые вагинальные суппозитории хранили в прохладном, защищенном от света месте при температуре +8-16 °С. По истечении 24 месяцев хранения повторно проводили оценку качества суппозиторий. Для обоснования регламентации срока и условий хранения приготовили и отправили на хранение в сухое, темное место, при различных температурных режимах 4 серии вагинальных суппозиторий. Две серии - 012016/1 и 012017/1 хранились в течении 24 месяцев при комнатной температуре (16,0 – 22,0⁰С) и две серии 012016/2 и 012017/2 хранились в течении 24 месяцев при температуре 8,0 – 15,0⁰ С; все серии подвергались проверке каждые 6 месяцев. Количественно глицирризиновая кислота в анализируемых сериях определялась спектрофотометрией. Стабильность в процессе хранения оценивали и по времени полной деформации.

Результаты проведенного исследования позволили установить условия (хранить в прохладном, защищенном от света месте при температуре +8-16°C) и срок хранения (2 года) полученной суппозиторной продукции. Среднюю массу и отклонения от средней массы вагинальных суппозиторий определяли последовательно: взвешивали вместе 20 суппозиторий, рассчитывали средний показатель массы (\bar{M}), затем взвешивали каждую суппозиторию в отдельности, сравнивали их массу с показателем средней массы и определяли в % отклонение от средней массы. Однородность дозирования определяли спектрофотометрическим методом, рассчитывая количественное содержание глицирризиновой кислоты в каждой отдельно взятой (n=6) для анализа опытной суппозитории. Среднее значение температуры плавления опытных суппозиторий составляло $35,63 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$. В основном наблюдались положительные отклонения от средней температуры. Значения кислотного, йодного и перекисного чисел оценивали в 3-х партиях суппозиторий, в среднем кислотное число составляло - 1,05, йодное число 0,48, перекисное число 0,61, что не превышало норму.

Обязательным показателем стабильности состава вагинального геля является рН водного извлечения. Качество интим-геля оценивали потенциометрически, в основном отклонения водородного показателя от среднего имели отрицательное значение, в перерасчете на % составляло $0,10 \pm 0,08$, что характеризовало нейтральность среды и соответственно отсутствие в опытном интим-геле нежелательных примесей.

Контролировать качество геля можно и по следующим параметрам: описание, идентификация, средняя масса и однородность массы, распадаемость, однородность содержания, температура плавления или время полной деформации, растворимость, микробиологическая чистота, количественное содержание лекарственных веществ, однако, требования изложенные в статье «Мази» не входят в число обязательных фармакопейных требований.



Рисунок 1. Блок-схема производства вагинальных суппозиториев и интим-геля в опытно-промышленных условиях.

На микробиологическую чистоту анализировались 3 пробы вагинальных суппозиторий, хранившихся при разных температурах (t 8,0 – 15,0⁰С и t 16,0 – 22,0⁰С). Была установлена следующая микробиологическая чистота образцов: - общее число аэробных бактерий составляло 120 КОЕ в единице препарата (г); - общее число дрожжевых и плесневых грибов составляло 30 КОЕ в единице препарата (г); - устойчивых к действию желчи грамотрицательные бактерии, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* в исследуемых образцах не были выявлены. Следовательно, разработанные суппозитории в процессе хранения не обсеменялись недопустимыми микроорганизмами, наличие же допустимых было в пределах нормы.

Дополнительно проверяли реологические характеристики (напряжение сдвига и динамическую вязкость) опытных вагинальных суппозиторий при 30⁰С, 35⁰С и 45⁰С. При анализируемых температурных режимах структура суппозиторий не подвергалась значительным разрушениям. Показатель напряжение сдвига при увеличении скорости вращения увеличивается, показатель динамической вязкости уменьшается – это доказывает, что представленный на анализ продукт проявлял себя как структурированная система с тиксотропными свойствами. Сохранность тиксотропности при различных температурных режимах характеризует анализируемые суппозитории как неньютоновскую систему. Доминирование тиксотропных свойств подтвердили расчетом механической стабильности ($MC \approx 1,53$) композиции. Значение MC указывает на высокую седиментационную стабильность, обеспечивающую равномерное распределение активных и вспомогательных ингредиентов в суппозиторной основе.

При изучении антимикробного и противогрибкового действий было установлено, что суппозитории не проявляют прямых антимикробных и противогрибковых свойств. Наблюдаемое продуцирование роста лактобацилл доказывало, что анализируемый объект не нарушает биоценоз половых органов.

Оценка антиоксидантной активности различных концентраций густого экстракта солодки (среднее значение ОАС составляло $7,52 \pm 0,53$ ммоль/л, ООС $21,88 \pm 2,10$ μ моль/л и ИОС $0,29 \pm 0,007$) показала, что наиболее значимый против-окислительный эффект экстракт солодки проявляет при концентрации в 5 гр., именно данную дозу мы рекомендовали в составе интим геля.

ВЫВОДЫ

1. На основе сравнительного анализа структурно-механических характеристик суппозиторных основ и доступности глицирризиновой кислоты из опытных вагинальных суппозиториях, выявили приоритетную суппозиторную основу, вспомогательное вещество и его концентрацию. Разработали состав вагинальных суппозиториях, включающий: суппозиторной основы смеси масел какао, облепихи и расторопши (6:3:1) - 4,0 гр., густого экстракта солодки голой - 0,2 гр. и полисорбата 80 - 0,1 гр. Рассчитали коэффициент замещения основы вспомогательными веществами при получении суппозиториях методом выливания.
2. Посредством расчета коэффициента кинетической устойчивости установили приоритетный гелеобразователь и оптимальную концентрацию эмульгатора для интим геля с густым экстрактом солодки голой. Приоритетность подобранного гелеобразователя подтвердили сравнением осмотической активности МЦ с другими производными целлюлозы (ОА МЦ до 254 %). Разработали состав профилактического интим-геля, включающий: густого экстракта солодки голой 5,0 гр; гелеобразователя метилцеллюлозы – 6,0 гр; Lanette®SX – 2,0 гр; нипагин/нипазола (1:3) 0,15-0,23 гр; глицерина – 20,0 гр; воды очищенной до 100,0 гр.
3. Предложены модели технологической схемы производства вагинальных суппозиториях и профилактического вагинального интим-геля с густым экстрактом солодкового

корня.

4. Установление норм качества вагинальных суппозиторий показало соответствие внешнему виду (торпедовидной формы, гладкие, бурого цвета со своеобразным запахом), подлинности и отсутствие нежелательных примесей. Определение стабильности в процессе хранения, позволило установить оптимальные условия хранения – в защищенном от света месте при температуре +8-16 и срок хранения вагинальных суппозиторий с густым экстрактом солодки голой (2 года). Качество готовой продукции проверяли также по средней массе и отклонении от нее ($4,089 \pm 0,06$ % гр.), однородности дозирования, температуре плавления (t 35,6⁰C), рН ($6,3 \pm 0,04$), кислотному (1,05), йодному (3,48) и перекисному (0,61) числам и микробиологической чистоте. Отклонение водородного показателя интим геля от среднего имело отрицательное значение ($0,10 \pm 0,08$), что характеризовало нейтральность среды и отсутствие нежелательных примесей.
5. Изучение реологических показателей суппозиторий характеризовало продукт как структурированную систему с тиксотропными свойствами. Рассчитанная механическая стабильность ($MC \approx 1,53$) указывала на высокую седиментационную устойчивость системы. Выявлено, что суппозитории не проявляют прямого антимикробного и противогрибкового эффекта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу диспансерного наблюдения за женщинами различного возраста должен быть включен контроль по заболеваниям женской половой сферы (ЗЖПС), среди которых особое внимание необходимо уделять воспалительным заболеваниям и вирусным инфекциям: простого герпеса, папилломавируса и цитомегаловируса.
2. С целью профилактики и лечения заболеваний ЖПС рекомендуется применять иммуностропные противовоспалительные и противовирусные фитопрепараты солодки голой.
3. Высокая противовоспалительная и антиоксидантная активность разработанных вагинальных суппозиториев и интим-геля на основе густого экстракта солодки голой позволяет рекомендовать их при ВЗЖПС.
4. Учитывая эффективность, безопасность, безвредность и отсутствие побочных эффектов у разработанных нами лекарственных форм рекомендуется применять их в гинекологии.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Велиева, М.Н. Влияние природы экстрагента на выход и селективность глицирризиновой кислоты / М.Н. Велиева, Р.А.Гаджилы, С.Э.Мусаева [и др.] // – Баку: Химические проблемы, – 2012. №4, – с.532-536.
2. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Роль растительных иммунокорректоров в терапии некоторых заболеваний женской половой сферы // Азербайджанское научное общество аллергологов, иммунологов и иммунореабилитологов. IV Национальный Конгресс по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. – Баку, – 2012, – с.72-76.
3. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э., Мадатли, Ф.И. Изучение и разработка оптимальных условий технологии приготовления вагинальных гелей и суппозиторий на основе солодки//Баку: Современные достижения азербайджанской медицины, – 2012. №4, – с.54-57.
4. Мусаева, С.Э. К вопросу изучения папилломавирусной инфекции и роли растительных иммунокорректоров в ее лечении // Баку: - Sağlamlıq, – 2012. № 5, – с.100-103.
5. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Изучение технологии и состава вагинальных суппозиторий на основе сухого экстракта солодки // Баку: Вестник стоматологии Кавказа, – 2013. №19, – с. 54-61.
6. Мусаева, С.Э. Солодка голая и ее роль в лечении заболеваний женской половой сферы. Пробл. фарм. науки и практи. Сбор. III Всеросс. науч.-практи. конф. с междунар. участ. Владикавказ, 24-25 мая, – 2013, – с.176-178.
7. Мусаева, С.Э. Разработка некоторых вагинальных форм на основе сухого экстракта солодки с антигерпетическим действием. Пробл. фарм. науки и практи. Сбор. III Всеросс. науч.-практи. конф. с междунар. участ. Владикавказ:24-25 мая, – 2013, – с.173-176.

8. Мусаева, С.Э. Разработка гинекологических суппозиторий на основе природного сырья / ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı, – 2014, – с.172-174.
9. Мусаева, С.Э. Разработка технологии получения вагинальных суппозиторий. ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı, – 2015, – с.226.
10. Мусаева, С.Э. Разработка и установление норм качества липофильных вагинальных лекарственных форм на основе солодки // Пятигорск: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. –: 2016, – выпуск 71, – с.172-174.
11. Мусаева, С.Э., Велиева, М.Н. Разработка технологического алгоритма изготовления вагинальных суппозиторий с густым экстрактом солодки голой // International Journal of Medicine and Physiology, – 2018. №4 (1), – с. 11-18.
12. Мусаева, С.Э. Влияние вспомогательных веществ на стабильность липофильных суппозиторий // ATU-nun Yekun Konfransının Materialları, – Bakı: – 2018.
13. Велиева, М.Н., Мусаева, С.Э. Евразийский патент №033596. «Суппозитории для лечения эрозии шейки матки». 07 ноябрь, – 2019.
14. Мусаева, С.Э., Логарифм получения интим-геля с густым экстрактом солодки голой // Вестник науки и образования, – 2019, Часть 1. №10(64), – с.91-97.
15. Musayeva, S.E. Phytoengineering preparations in treatment of female genital diseases: prospective goals and innovative trends (Фитоинжиниринговые препараты в лечении заболеваний женской половой сферы: перспективные цели и инновационные тенденции) // Praha, Czech Republic, Sciences of Europe, – 2020, № 53 (53), Vol 2, – p. 23.
16. Musayeva, S.E, Madatli, F.I, Veliyeva, M.N. Study of the rheological properties of vaginal suppositories with a dense extract of licorice //Journal of Critical Reviews, – 2020, Vol 7, Issue 9, – p. 525-527
17. Мусаева, С.Э., Поиск и разработка новых вагинальных лекарственных препаратов на основе местного природного

сырья. “Biologiyada elmi nailiyyətlər və çağırışlar” mövzusunda X beynəlxalq elmi konfransın materialları,- Bakı: – 2021, – s.299-302.

18. Musayeva, S.E., Madatli, F.I., Mammadov, E.A. Analysis of the microbiological purity of the developed vaginal suppositories with a thick extract of licorice ATU-nun yaradılmasının 90, Azərbaycanda ali əczaçılıq təhsilinin 80 illik yubileyinə həsr edilmiş “Əczaçılığın müasir problemləri” V Beynəlxalq Elmi Konqres. – Bakı, – 2021, – c. 209.
19. Musayeva, S., Valiyeva, M., Madatli, F., Mehraliyeva, S., Khalilov R., Vahedi P., Eftekhari A. Prospects for the development of drugs with antiviral activity based on licorice // Eurasian Chem.Comm. – 2021, Vol 3, – p. 301-309.
20. Musayeva, S. Search and development of plant origin products based on natural raw materials of the Karabakh. Karabakh II. International Congress of Applied Sciences, – Baku: – 2021, Proceeding book Volume-I. – p.27.
21. Musayeva, S. Fitokomponentlər saxlayan vaginal dərman formalarının tərkibinin işlənilib hazırlanması və onların texnoloji tətbiqi. Metodik tövsiyələr. – Bakı, – 2021, – 31 s.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЖПС	– Женская половая сфера
ВЗЖПС	– Воспалительные заболевания женской половой сферы
ЗЖПС	– Заболевания женской половой сферы
ПЭО	– Полиэтиленоксид
ГХМ	– Гидрогенизированное хлопковое масло
МЦ	– Метилцеллюлоза
ОСТ	– Отраслевой стандарт
ОФС	– Общая фармакопейная статья
НТД	– Нормативно-техническая документация
ККУ	– Коэффициент кинетической устойчивости
K_z	– Коэффициента замещения
ОА	– Осмотическая активность
ВР	– вспомогательные работы
ТП	– Технологический процесс
УМО	– Упаковочно-маркировочная операция
ТУ	– Технические условия
ТСХ	– Тонкослойная хроматография
КОЕ	– Колониеобразующая единица
МС	– Механическая стабильность
ОАС	– Общий антиоксидантный статус
ООС	– Общий оксидантный статус
ИОС	– Индекс окислительного стресса

Защита диссертации состоится “___” _____ 2024 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета BFD 4.18 действующего на базе Азербайджанского Медицинского Университета.

Адрес: Город Баку, улица Анвара Гасымзаде 14, AZ 1022.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета: www.amu.edu.az

Автореферат разослан по соответствующим адресам _____ 2024 года.

Подписано в печать: 01.10.2024
Формат бумаги: 60×90 1/16
Объём: 37380
Тираж:70