



# Вивчення впливу концентрації біфоназолу на антимікотичну активність вагінальних супозиторіїв

Т. В. Мельник<sup>1</sup>A,C,D, Н. Л. Количева<sup>1</sup>\*B,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Проаналізували стан сучасних можливостей фармакоterapiї вульвовагінального кандидозу. Встановили, що створення м'яких лікарських форм для місцевого лікування інфекційних захворювань вульви та піхви на основі похідних азолу, які мають доведений широкий спектр антифунгального й антибактеріального ефекту, але ще не застосовані в засобах для вагінального шляху введення, сьогодні є актуальним завданням для фармацевтичної та медичної науки. Успішна реалізація цього проєкту дасть змогу запропонувати вітчизняній дерматології ефективні, комплаєнтні та доступні для широких верств населення України препарати для гінекологічної практики, створить реальну альтернативу імпортованим фармакотерапевтичним засобам.

**Мета роботи** – наукове обґрунтування концентрації біфоназолу в супозиторних композиціях для вагінального застосування.

**Матеріали і методи.** Вплив концентрації біфоназолу від 1 % до 15 % у м'яких лікарських формах для вагінального застосування дослідили, використавши модельні композиції на поліетиленоксидному носії, враховували розчинність активного інгредієнта. Як параметр оптимізації використали антигрибкову активність виготовлених експериментальних супозиторних композицій, що визначали методом дифузії в агар щодо грибів *Candida albicans* ATCC 885-653. Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації біфоназолу на антимікотичну активність супозиторних композицій на модельній поліетиленоксидній основі.

**Результати.** Встановили, що збільшення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта в супозиторних масах вище ніж 10 % не призводить до статистично значущого підвищення їхньої антимікотичної активності.

**Висновки.** У результаті дослідження протигрибкової дії супозиторних мас із біфоназолом на модельній поліетиленоксидній основі виявлено, що концентрація активного фармацевтичного інгредієнта статистично значущо впливає на ефективність м'якої лікарської форми. Встановлено, що 10 % концентрація біфоназолу, яка є еквівалентом 0,3 г біологічно активної речовини у вагінальних супозиторіях, забезпечує оптимальний рівень протигрибкової дії.

**Ключові слова:** біфоназол, м'які лікарські засоби, протигрибкова активність, математичне планування експерименту.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 48-51**

## Study of the effect of bifonazole concentration on the antifungal activity of vaginal suppositories

T. V. Mielnyk, N. L. Kolycheva

The analysis of the current state of pharmacotherapy for vulvovaginal candidiasis reveals that there is a contemporary need for the development of soft dosage forms for the local treatment of infectious diseases affecting the vulva and vagina. This should be based onazole derivatives that, despite possessing a well-established wide spectrum of antifungal and antibacterial effects, have not been utilized for vaginal administration in domestic formulations. The successful realization of this project would enable the field of domestic dermatology to provide effective, compliant, and affordable drugs for gynecological practice to the general population of Ukraine. Additionally, it would establish a viable alternative to imported pharmacotherapeutic agents.

**Aim.** The purpose of this work is the scientific substantiation of the concentration of bifonazole in suppository compositions for vaginal use.

**Materials and methods.** Research was conducted to investigate the influence of bifonazole concentration ranging from 1 % to 15 % in soft dosage forms for vaginal use. Model compositions were formulated on a polyethylene oxide carrier, considering its solubility. The antifungal activity of the experimental suppository compositions was chosen as the optimization parameter and assessed using the diffusion method in agar against *Candida albicans* ATCC 885-653. Variance analysis of the results revealed a significant impact of bifonazole concentration on the antimycotic activity of the suppository compositions based on the model polyethylene oxide.

**Results.** The research results show that increasing the concentration of the active pharmaceutical ingredient in suppository masses above 10 % does not lead to a statistically significant increase in their antimycotic activity.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/294647>

UDC 615.454.2:615.282'77.032:611.671].015.12  
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.1.294647](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.294647)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):48-51**

**Keywords:** bifonazole, soft drugs, antifungal agents, mathematical planning of the experiment.

\*E-mail: [nkolycheva68@gmail.com](mailto:nkolycheva68@gmail.com)

Received: 04.11.2023 // Revised: 17.01.2024 // Accepted: 23.01.2024

**Conclusions.** As a result of the conducted study on the antifungal effect of suppository masses with bifonazole on a model polyethylene oxide basis, it was found that the concentration of the active pharmaceutical ingredient has a statistically significant effect on the effectiveness of the soft dosage form. It was established that a ten percent concentration of bifonazole, equivalent to 0.3 g of the biologically active substance in vaginal suppositories, provides the optimal level of their antifungal effect.

**Keywords:** bifonazole, soft drugs, antifungal agents, mathematical planning of the experiment.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):48-51**

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) діагностують майже у 75 % жінок репродуктивного віку. Грибкова інфекція нерідко поєднується з хірургічною, урологічною, терапевтичною, гінекологічною патологією, і це не лише ускладнює діагностику, але й перешкоджає ефективному лікуванню основного захворювання [1,2].

У структурі інфекційних захворювань вульви та піхви ВВК становить до 45 %. Збудником ВВК є гриби роду *Candida*, який налічує близько 200 видів. Як сапрофіти вони мешкають на шкірних покривах і слизових оболонках здорових людей. Незважаючи на збереження провідної ролі в етіології кандидозу *C. albicans* (85–90 %), за останні 10 років удвічі збільшилась поширеність вагінального кандидозу, спричиненого *non-albicans* видами *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*). Майже половина усіх випадків ВВК резистентна до звичайної протигрибкової терапії [3,4].

Незважаючи на достатню кількість публікацій, присвячених цьому питанню, лікування кандидозу є непростим завданням. Основний принцип терапії полягає у тому, щоб ефективно впливати на гриби, не допустити рецидивів захворювання і виключити негативну дію препаратів на організм пацієнта. Необхідними є лікування супутніх захворювань і ліквідація чинників ризику розвитку кандидозу. Слід проводити імунорекцію і за можливості використовувати місцеве лікування. Крім того, треба пам'ятати, що кандидоз здебільшого виникає в асоціації з іншими мікроорганізмами, тому визначати його слід як поліетіологічне захворювання. Відтак питання щодо пошуку раціональної терапії кандидозу зберігають актуальність [5].

У фармакотерапії вульвовагінального кандидозу використовують системні та місцеві протигрибкові засоби у відповідних лікарських формах.

Пероральне введення не завжди має необхідну терапевтичну дію антимікотиків. Це пов'язано з неможливістю створити високу концентрацію препарату в осередку ураження використанням малих доз прийому, необхідністю призначення великих дозувань і, як наслідок, проявом побічних реакцій організму людини в процесі терапії мікотичних уражень уrogenіталій.

Місцеві лікарські форми мають ряд переваг над системними: простота застосування і дозування, створення високої концентрації діючої речовини безпосередньо в місці застосування лікарського засобу, мінімальна токсична дія на організм (особливо на печінку), оскільки препарат потрапляє у сферу застосування, оминаючи кровоносну систему [6,7].

Антимікотичних засобів місцевої дії зазвичай буває достатньо для лікування гострих форм захворювання.

Препаратами першого вибору в терапії вульвовагінального кандидозу є азоли.

Азоли (похідні імідазолу і триазолу) – найбільш численна група синтетичних протигрибкових засобів, що мають переважно фунгістатичний ефект широкого спектра дії. Основний механізм дії азолів полягає в інгібуванні біосинтезу ергостеролу – основного компонента мембрани клітини гриба, що бере участь у підтримці її структурної цілісності [8,9].

Системне призначення препаратів групи азолів обмежене низкою побічних реакцій. До них належить кумуляція в організмі людини при тривалому застосуванні, а також ряд інших ускладнень, як-от нудота, головний біль, слабкість, фотофобія, гепатит, алопеція, артралгії, міалгії, парестезії, гіпертензія, тромбофлебіт, лейкопенія, розвиток отиту, блефариту. Зауважують також пригнічувальну дію щодо імунної системи, функції статевих, надниркових залоз [10,11].

Використання спеціалізованих інтравагінальних форм антимікотиків нині є найбільш затребуваним методом терапії вульвовагінального кандидозу, при цьому фахівці і пацієнти віддають перевагу вагінальним супозиторіям, оскільки вагінальні таблетки часто викликають подразнення і свербіж, а застосування вагінальних кремів є недостатньо комплаєнтним [12,13].

Втім, на практиці вибір вагінальних препаратів у формі супозиторіїв, що мають протигрибкову активність, досить обмежений через низку недоліків, властивих більшості препаратів: токсичність, вузький спектр антифунгальної активності, низьку біодоступність, високу частоту рецидивів, клінічно значущі лікарські небажані взаємодії або високу вартість. Слід врахувати, що вагінальні супозиторії на основі клотримазолу, міконазолу й омоконазолу, які використовують у вітчизняній клінічній практиці, мають імпорتنе походження. Але головною причиною необхідності пошуку нових альтернативних методів терапії є вироблення мікроорганізмами механізмів стійкості до препаратів, що широко використовують. За даними наукової літератури, стійкість *Candida spp.* до азольних препаратів сягає 10 %, що пов'язують з точковими мутаціями V4371 і N440K у гені ERG11 [14,15].

Усе це обґрунтовує доцільність розроблення м'яких лікарських форм для терапії кандидозного вульвовагініту на основі похідних азолу, які мають доведений широкий спектр антифунгального й антибактеріального ефекту, але ще не застосовані в засобах для вагінального шляху введення.

Одна з біологічно активних речовин із групи азолів – біфоназол (дифенілбензил імідазол), що є проти-

**Таблиця 1.** Матриця планування та результати визначення антимікотичної активності (мм) щодо *Candida albicans* ATCC 885-653 супозиторних мас на поліетиленоксидній основі з різним вмістом біфоназолу

Концентрація біфоназолу, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
	1	2	3		
1,0	12	12	12	36	12,0
3,0	13	14	14	41	13,7
5,0	14	15	15	44	14,7
10,0	21	23	22	66	22,0
15,0	22	22	25	69	23,0
Сума				256	–

**Таблиця 2.** Дисперсійний аналіз результатів визначення зон затримки росту супозиторних композицій із різним вмістом біфоназолу щодо *Candida albicans* ATCC 885-653

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>вип.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Концентрація біфоназолу в супозиторній масі	4	307,60	76,90	82,7	3,5
Помилка	10	9,33	0,93	–	–
Загальна сума	14	316,93	–	–	–

грибковою речовиною широкого спектра дії. Він має фунгістатичну дію щодо дерматофітів, дріжджових, пліснявих та інших грибів. Зазвичай пацієнти добре переносять біфоназол при зовнішньому застосуванні. В Україні зареєстрований у формі 1 % розчину, гелю та крему для терапії дерматомікозів і комбінованої мазі «Канеспор» для лікування оніхомікозів. Даних про вагінальне використання біфоназолу в доступній фаховій літературі не виявлено [16].

Відтак створення м'яких вагінальних лікарських засобів з біфоназолом на основі доступних вітчизняних технологій є актуальним для фармацевтичної і медичної науки. Успішна реалізація цього проєкту дасть змогу запропонувати вітчизняній гінекології ефективні, комплантні та доступні для широких верств населення України препарати для лікування вульвовагінального кандидозу і створить реальну альтернативу імпортом фармацевтичним засобам.

Початковою стадією фармацевтичної розробки вагінальних супозиторіїв з протигрибковою дією є визначення оптимальної кількості біологічно активної речовини у лікарській формі [17].

## Мета роботи

Наукове обґрунтування концентрації біфоназолу в супозиторних композиціях для вагінального застосування.

## Матеріали і методи дослідження

Вплив концентрації біфоназолу від 1 % до 15 % у м'яких лікарських формах для вагінального застосування дослідили, використавши модельні композиції на поліетиленоксидному носії, враховували розчинність активного інгредієнта [18]. Згідно з даними наукової літератури

про фармакотехнологічні особливості активного фармацевтичного інгредієнта та його дозування у лікарських формах, вивчали супозиторні маси з вмістом біфоназолу від 1 % до 15 %.

Для об'єктивізації результатів і скорочення термінів здійснення досліджень наукове обґрунтування концентрації біфоназолу в супозиторних композиціях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [19].

Як параметр оптимізації використали антигрибкову активність виготовлених експериментальних супозиторних композицій, що визначили методом дифузії в агар [20] щодо грибів *Candida albicans* ATCC 885-653.

## Результати

Результати протигрибкової дії виготовлених експериментальних супозиторних мас, що містять різні кількості біфоназолу, та матрицю планування досліджень наведено у таблиці 1.

Дисперсійний аналіз результатів наведено в таблиці 2.

## Обговорення

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації біфоназолу на антимікотичну активність супозиторних композицій на модельній поліетиленоксидній основі ( $F_{\text{вип.}} > F_{\text{табл.}}$ ).

У результаті перевірки відмінностей середніх результатів досліджуваного чинника з використанням множинного рангового критерію Дункана [19] одержали такий ряд переваг: 5 (4) > 3 (2) > 1 (2).

Він є еквівалентним для таких концентрацій біфоназолу у експериментальних лікарських формах: 15 % (10 %) > 5 % (3 %) > 1 % (3 %).

Результати досліджень показали, що збільшення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта у супозиторних масах вище ніж 10 % не призводить до статистично значущого підвищення їхньої антимікотичної активності.

Дані, що наведено, підтверджують доцільність уведення до складу вагінальних супозиторіїв 0,3 г біфоназолу, враховуючи середню масу лікарської форми.

## Висновки

1. У результаті дослідження антимікотичної активності супозиторних мас із біфоназолом на модельній поліетиленоксидній основі виявлено, що концентрація активного фармацевтичного інгредієнта статистично значущо впливає на ефективність м'якої лікарської форми.

2. Встановлено, що 10 % концентрація біфоназолу, яка є еквівалентом 0,3 г біологічно активної речовини у вагінальних супозиторіях, забезпечує оптимальний рівень протигрибкової дії.

**Перспективи подальших наукових досліджень.** Результати роботи свідчать про необхідність наступних біофармацевтичних досліджень вагінальних супозиторіїв із біфоназолом 0,3 г.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження технологічних, фармакологічних, фармакогностичних, соціально-економічних та фармакотерапевтичних аспектів створення та використання лікарських засобів із активними фармацевтичними інгредієнтами на основі природної та синтетичної сировини різних фармакологічних груп та розробка заходів щодо підвищення фармацевтичної допомоги в умовах трансформації української системи охорони здоров'я і фармацевтичної освіти», держреєстрація № 0124U001379 (2024–2028).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Мельник Т. В., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-5999-8303

Колічева Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0853-271X

## Information about the authors:

Mielnyk T. V., PhD-student of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolycheva N. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Fakhim H, Vaezi A, Javidnia J, Nasri E, Mahdi D, Diba K, et al. *Candida africana* vulvovaginitis: Prevalence and geographical distribution. *J Mycol Med.* 2020;30(3):100966. doi: [10.1016/j.mycmed.2020.100966](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100966)
- Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):48. doi: [10.1186/s12905-019-0748-8](https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8)
- Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):94. doi: [10.1186/s12905-018-0607-z](https://doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z)
- de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Anibal PC, de Campos Baldin JJ, Ramalho SR, Rosalen PL, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology and risk factors, pathogenesis, resistance, and new therapeutic options. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15(1):32-40. doi: [http://dx.doi.org/10.1007/s12281-021-00415-9](https://doi.org/10.1007/s12281-021-00415-9)
- Karrer S. Diseases of the female genitalia. In: Braun-Falco's Dermatology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 1-19. Available from: [10.1007/978-3-662-58713-3\\_78-1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-58713-3_78-1)
- Lirio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmiento AC, Costa AP, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2019;9(5):e027489. doi: [10.1136/bmjopen-2018-027489](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027489)
- Ré ACS, Martins JF, Cunha-Filho M, Gelfuso GM, Aires CP, Gratieri T. New perspectives on the topical management of recurrent candidiasis. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(4):1568-85. doi: [10.1007/s13346-021-00901-0](https://doi.org/10.1007/s13346-021-00901-0)
- Shukla PK, Singh P, Yadav RK, Pandey S, Bhunia SS. Past, present, and future of antifungal drug development. In: Topics in Medicinal Chemistry. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 125-67. Available from: [10.1007/7355\\_2016\\_4](https://doi.org/10.1007/7355_2016_4)
- Hay RJ. Antifungal drugs. In: European Handbook of Dermatological Treatments. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 700-10. Available from: [10.1007/978-3-662-07131-1\\_122](https://doi.org/10.1007/978-3-662-07131-1_122)
- Shafiei M, Peyton L, Hashemzadeh M, Foroumadi A. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorg Chem.* 2020;104:104240. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104240](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104240)
- Lewis RE, Wiederhold NP. Systemic Antifungal Agents. In: Diagnosis and Treatment of Fungal Infections. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 125-47. Available from: [10.1007/978-3-031-35803-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35803-6_8)
- Liu Y, Li M, Yi H, Song D, Lou Y, Fan S, et al. Efficacy and safety of Fufang Furong Effervescent Suppository for the treatment of mixed vaginitis: a randomized, multicenter, and non-inferiority study. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine.* 2023 June; 7: Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667142523000118>
- Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(9):971-7. doi: [10.1080/14656566.2018.1476490](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490)
- Eldesouky HE, Mayhoub A, Hazbun TR, Seleem MN. Reversal of Azole Resistance in *Candida albicans* by Sulfa Antibacterial Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):e00701-17. doi: [10.1128/AAC.00701-17](https://doi.org/10.1128/AAC.00701-17)
- Assress HA, Selvarajan R, Nyoni H, Mamba BB, Msagati TA. Antifungal azoles and azole resistance in the environment: current status and future perspectives – a review. *Rev Environ Sci Biotechnol.* 2021;20(4):1011-41. doi: [http://dx.doi.org/10.1007/s11157-021-09594-w](https://doi.org/10.1007/s11157-021-09594-w)
- Krishna AV, Gowda VD, Karki R. Formulation and Evaluation of Nanosponges Loaded Bifonazole for Fungal Infection. *Anti-Infective Agents.* 2020;19(1):64-75. doi: [10.2174/2211352518999200711164437](https://doi.org/10.2174/2211352518999200711164437)
- Kumar A, Kumar S. Intra vaginal drug delivery system (novel drug delivery system). *Int J Res Appl Sci Biotechnol.* 2020;7(6):234-41. doi: [http://dx.doi.org/10.31033/ijrasb.7.6.33](https://doi.org/10.31033/ijrasb.7.6.33)
- Kobal IM, Hladyshev VV. Vychennia farmakotekhnolohichnykh kharakterystyk bifonazolu [Study of pharmacotechnological characteristics of bifonazole]. In: Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolo-hichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ. Proceedings of the 6th scientific-practical conference Ternopil: TDMU "Ukrmedknyha"; 2016. p. 115-6. Ukrainian. Available from: <http://dSPACE.zsmu.edu.ua/handle/123456789/4994>
- Hroshovyi TA, Martseniuk VP, Kucherenko LI, Vronska LP. Matematychno planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of an experiment during scientific research in pharmacy]. Ternopil, Ukraine: TDMU; 2008.
- Pashayan MM, Hovhannisyanyan HG. Development of bifunctional vaginal suppositories by joint use terconazole and probiotic for treatment and prophylaxis of vulvovaginal candidiasis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021;47(9):1424-31. doi: [10.1080/03639045.2021.2001485](https://doi.org/10.1080/03639045.2021.2001485)