



Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з біфоназолом

Т. В. Мельник¹A,C,D, Г. П. Лисянська¹*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

Кандидозний вульвовагініт – одне з найпоширеніших інфекційних уражень слизової оболонки вульви та піхви. Він є однією з основних причин порушень репродуктивної функції та розвитку ускладнень вагітності. До того ж ця патологія становить важливу медико-соціальну проблему, оскільки значно знижує якість життя пацієнок у зв'язку з маніфестацією характерних несприятливих симптомів. Лікування кандидозного вульвовагініту має бути не тільки етіотропним, враховуючи видову належність збудника, але й патогенетичним. У гінекологічній практиці найчастіше застосовують таку лікарську форму, як супозиторії, що мають низку переваг порівняно з іншими. Мікотичні ураження сечостатевої сфери часто мають хронічний перебіг, тому для збереження здоров'я пацієнтів доцільним є використання нових фармакологічних засобів із максимально широким спектром дії, хорошою переносністю та без резистентності патогенної вагінальної мікрофлори до їх активних компонентів. Одна з перспективних біологічно активних речовин – біфоназол, що є протигрибковою сполукою з групи азолів широкого спектра дії. Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробили оптимальну рецептуру м'якого вагінального фармакотерапевтичного засобу з біфоназолом – супозиторіїв, що містять 0,3 г активної речовини на гідрофобному носії.

Мета роботи – вивчення реологічних характеристик вагінальної лікарської форми біфоназолу залежно від температурного режиму виробничого процесу виготовлення супозиторіїв.

Матеріали і методи. Структурно-механічні характеристики супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 вивчили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини (+37 °C) і за температури технологічного процесу виготовлення лікарської форми.

Результати. Результати дослідження свідчать про наявність структури в супозиторній композиції, що підтверджено зменшенням ефективної в'язкості водночас зі зростанням деформаційних сил. Це дає змогу проаналізувати характеристики міцності супозиторної маси та обрахувати основні параметри структурно-механічних досліджень. Це сприятиме об'єктивному оцінюванню консистентних досліджень системи.

Висновки. Вивчили консистентні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 при температурі людського тіла (+37 °C). Встановлено, що вона є структурованою системою з вираженими тиксотропними властивостями, у якій відбувається рівномірний розподіл біологічно активних і допоміжних речовин і під час виготовлення, і впродовж застосування та тривалого зберігання. Підвищення температури супозиторної маси до +50 °C не спричиняє суттєвих змін структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему. Температурний режим виготовлення вагінальних супозиторіїв з біфоназолом на ліпофільній основі (процеси змішування, гомогенізації, розливу у форми) у межах +50–55 °C створює достатню плинність маси для безперешкодного технологічного процесу, а також тиксотропність супозиторіїв, розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

Ключові слова: біфоназол, гінекологія, лікарські форми, фармакотерапія, супозиторії, температура процесу, тиксотропність, стабільність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 64-68

Study of structural and mechanical properties of suppositories with bifonazole

T. V. Mielnyk, H. P. Lysianska

Currently, candidal vulvovaginitis is one of the most common infectious lesions of the mucous membrane of the vulva and vagina. The prevalence of this infection is one of the main reasons for impaired reproductive function and the development of pregnancy complications. In addition, this pathology is an important medical and social problem both for the healthcare system and for society, as it significantly reduces the quality of life of patients due to the manifestation of characteristic adverse symptoms. Treatment of candidal vulvovaginitis

ARTICLE INFO



UDC 615.454.2:615.282].073
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.1.311910

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):64-68

Keywords: bifonazole, gynecology, dosage forms, pharmacotherapy, suppositories, process temperature, thixotropy, stability.

*E-mail: lyska1210@gmail.com

Received: 23.09.2024 // Revised: 26.12.2024 // Accepted: 07.01.2025

should be not only etiologic, considering the species of the causative agent, but also pathogenetic. In addition, this pathology is an important medical and social problem both for the healthcare system and for society. As it significantly reduces the quality of life of patients due to the manifestation of characteristic adverse symptoms. Treatment of candidal vulvovaginitis should be not only etiologic, considering the species of the causative agent, but also pathogenetic. One of the promising biologically active substances is bifonazole, which is an antifungal compound of the azole group with a wide spectrum of action. Based on complex physico-chemical, microbiological and biopharmaceutical research, the Department of Medicines Technology of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University developed a rational composition of the soft vaginal dosage form of bifonazole – suppositories containing 0.3 g of the active substance on a hydrophobic carrier.

The aim of this work is to study the rheological characteristics of the vaginal dosage form of bifonazole, depending on the temperature regime of the production process for the suppositories manufacture.

Materials and methods. The study of the structural and mechanical characteristics of the suppository mass with bifonazole based on cocoa oil with the addition of 5 % emulsifier No. 1 was carried out using a rotary viscometer "Reotest-2" with a cylindrical device at a human body temperature of +37 °C and the temperature of the technological process of manufacturing the dosage form.

Results. They indicate the existence of a present structure in the suppository composition, that is evidenced by the decrease in effective viscosity simultaneously with the increase in deformation forces. The obtained data enable us to analyze the strength characteristics of the suppository mass and to calculate the main parameters of structural and mechanical studies, which allow us to conduct an objective assessment of the consistency studies of the system.

Conclusions. The consistent properties of the suppository mass with bifonazole based on cocoa oil with the addition of 5 % emulsifier No. 1 at human body temperature were studied. It was established, that it is a structured system with pronounced thixotropic properties, in which there is a uniform distribution of biologically active and auxiliary substances both at the time of manufacture and during use and long-term storage. It was found, that increasing the temperature of the suppository mass to +50 °C does not lead to a significant change in its structural and mechanical properties and transformation into a Newtonian system. Considering the obtained data, it was established, that the temperature regime for the manufacture of vaginal suppositories with bifonazole on a lipophilic basis (mixing, homogenization, pouring into molds) in the range of +50–55 °C creates sufficient fluidity of the mass for the unhindered implementation of the technological process and thixotropy of the suppositories, distribution of active and auxiliary substances in this dosage form.

Keywords: bifonazole, gynecology, dosage forms, pharmacotherapy, suppositories, process temperature, thixotropy, stability.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):64-68

Кандидозний вульвовагініт – одне з найпоширеніших інфекційних уражень слизової оболонки вульви та піхви. Наприклад, тільки у США щороку реєструють майже 13 млн випадків цієї патології. Поширеність цієї інфекції під час вагітності становить 40–46 % і є одним із факторів ескалації її аномалій. Виникнення, рецидивування та подовження часу лікування кандидозного вульвовагініту спричиняють імунодефіцитні стани пацієнтів, імуносупресивна терапія, супутні системні патології, порушення вуглеводного обміну.

Одна з головних особливостей хронічних форм кандидозного вульвовагініту – часте поєднання кандидозної інфекції з бактерійною умовно-патогенною флорою, високою ферментативною і літичною активністю, що створює умови для інвазії грибів в епітелій. Ця патологія також є медико-соціальною проблемою, оскільки значно знижує якість життя пацієнток внаслідок виникнення характерних симптомів [1,2,3].

Вибір методу лікування здійснюють залежно від клінічної картини, і нозологічне диференціювання є доцільним для вибору раціональної терапії. Лікування кандидозного вульвовагініту має бути не тільки етіотропним (врахувати видову належність збудника), але й патогенетичним. При вагінальному кандидозі інфекційний процес найчастіше локалізується у поверхневих шарах епітелію піхви. Для підвищення ефективності лікування, крім елімінації збудника, необхідно досягти ліквідації клінічних проявів. Тому санація піхви при вагінітах може бути досягнута за допомогою препаратів, що діють місцево та мають активність щодо дріжджоподібних грибів [4,5].

У гінекологічній практиці найчастіше застосовують таку лікарську форму, як супозиторії, що мають низку переваг порівняно з іншими: легкість дозування та застосування, можливість забезпечення саме в місці аплікації високої концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, мінімальний токсичний вплив на організм, оскільки препарат потрапляє до ділянки застосування, минаючи кровоносну систему [6,7].

Беручи до уваги, що мікотичні ураження сечостатевої сфери часто мають хронічний перебіг, для збереження здоров'я пацієнтів доцільним є використання нових фармакологічних засобів із максимально широким спектром дії, хорошою переносністю та без резистентності патогенної вагінальної мікрофлори до їх активних компонентів.

Як особливо перспективні такі лікарські форми прогностують у терапії змішаних хронічних кандидозних вульвовагінітів, що перебігають як стерті, атипівні форми [8,9].

Одна з перспективних біологічно активних речовин – біфоназол (дифенілбензил імідазол), який є антифунгальною сполукою групи азолів із широким діапазоном дії. У концентрації від 20 мг/л біфоназол має фунгіцидний ефект (нижче – фунгістатичний) щодо дріжджових, пліснявих та інших грибів, а також дерматофітів. У разі топічного використання зазвичай не спричиняє небажаних реакцій. Зареєстрований в Україні у таких лікарських формах для зовнішнього застосування, як крем, гель, 1 % розчин, а також мазь комбінована для лікування оніхомікозів «Канеспор» [10].

Таблиця 1. Значення граничного напруження зсуву й ефективної в'язкості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +37 °C

Швидкість зсуву, Dc ⁻¹	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с	Гradient зсуву, Dc ⁻¹	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с
3	11,99	4,00	1312	543,02	0,41
5,4	21,13	3,91	729	307,20	0,42
9	28,55	3,17	437,4	188,43	0,43
16,2	33,69	2,08	243	110,20	0,45
27	47,39	1,76	145,8	71,95	0,49
48,6	59,96	1,23	81	45,68	0,56
81	91,36	1,13	48,6	28,55	0,59
145,8	136,47	0,94	27	22,27	0,82
243	187,29	0,77	16,2	13,70	0,85
437,4	271,23	0,62	9	9,71	1,08
729	395,70	0,54	5,4	5,14	0,95
1312	571,00	0,44	3	2,86	0,95

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробили оптимальну рецептуру м'якого вагінального фармако-терапевтичного засобу із біфоназолом – супозиторіїв, що містять 0,3 г активної речовини на гідрофобному носії [11].

Параметри технологічного процесу виробництва лікарських форм для вагінального застосування безпосередньо пов'язані з консистентними властивостями супозиторних мас. Температурний фактор при цьому є найбільш впливовим щодо процесів вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, швидкості і міри їх всмоктування, зокрема для супозиторіїв на ліпофільних носіях [12].

Мета роботи

Вивчення реологічних характеристик вагінальної лікарської форми біфоназолу залежно від температурного режиму виробничого процесу виготовлення супозиторіїв.

Матеріали і методи дослідження

Структурно-механічні характеристики супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 вивчили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини (+37 °C) і за температури технологічного процесу виготовлення лікарської форми [13]. Далі циліндру надавали кругового руху у вимірювальному пристрої при 12 швидкостях зсуву, що послідовно збільшуються. При цьому на кожному щаблі віскозиметра реєстрували показники індикації приладу.

Руйнування структури системи здійснили максимально швидким обертанням циліндра вимірювального пристрою впродовж 10 хв. При цьому також фіксували показники індикації приладу у бік зменшення швидкості

зсуву на кожному із 12 щаблів віскозиметра. Результати дали змогу обрахувати ефективну в'язкість і граничне напруження зсуву досліджених систем, побудувати реограми плинності систем [14].

Про міру розрідження структури систем, що вивчали, у процесі незворотних змін робили висновки за аналізом показників механічної стабільності. Цей структурно-механічний параметр є відношенням меж структури супозиторних мас до та після руйнування [15].

Результати

Результати аналізу залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для дослідженої супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з 2 % вмістом твіну-80 за температури +37 °C наведено в таблиці 1.

Результати визначення залежності показника ефективної в'язкості від швидкості зсуву для дослідженої супозиторної маси з біфоназолом на ліпофільній основі за температури +50 °C наведено в таблиці 2.

Реограми плинності супозиторної маси з біфоназолом за температури +37 °C та за +50 °C наведено на рис. 1, 2.

Обговорення

Результати свідчать про наявність структури в системі супозиторної маси, оскільки її граничне напруження зсуву під впливом деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

Аналіз реограми (рис. 1) показав, що висхідною та низхідною її гілками утворено так звану петлю гістерезису. Це підтверджує наявність у структурі супозиторної системи коагуляційних зв'язків, які мають здатність до відновлення після руйнації. Показник механічної стабільності супозиторіїв становить 1,23, що також свідчить про їхні високі тиксотропні властивості, які сприяють відновленню структури лікарської форми після механічних впливів під час технологічного процесу та

Таблиця 2. Значення граничного напруження зсуву й ефективної в'язкості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °С

Швидкість зсуву, Дс ⁻¹	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с	Градiєнт зсуву, Дс ⁻¹	Напруження зсуву, Па	В'язкість, Па × с
1	7,33	2,44	437,4	376,99	0,29
1,8	9,78	1,81	243	215,68	0,30
3	12,22	1,36	145,8	135,64	0,31
5,4	17,11	1,06	81	81,87	0,34
9	22,61	0,84	48,6	53,77	0,37
16,2	35,44	0,73	27	34,22	0,42
27	48,27	0,60	16,2	25,05	0,52
48,6	73,93	0,51	9	17,72	0,66
81	107,54	0,44	5,4	15,28	0,94
145,8	167,41	0,38	3	9,78	1,09
243	241,96	0,33	1,8	7,94	1,47
437,4	382,49	0,29	1	3,67	1,22

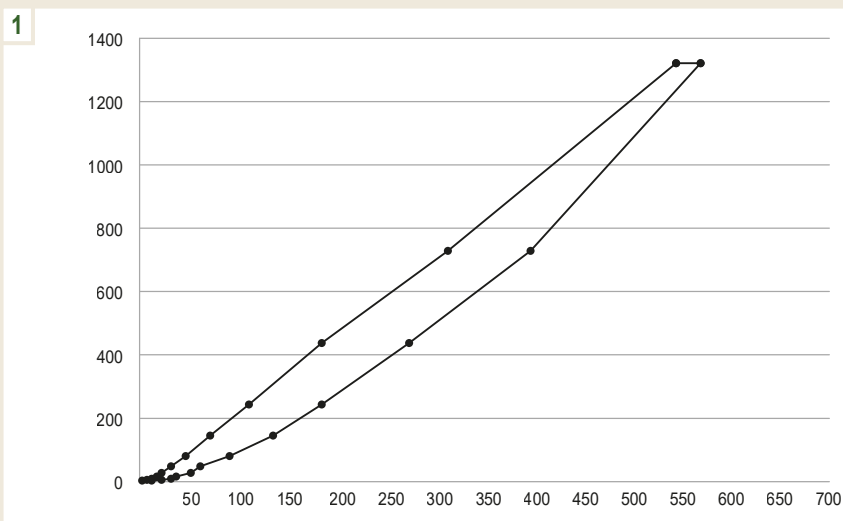


Рис. 1. Реограма плинності супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +37 °С.

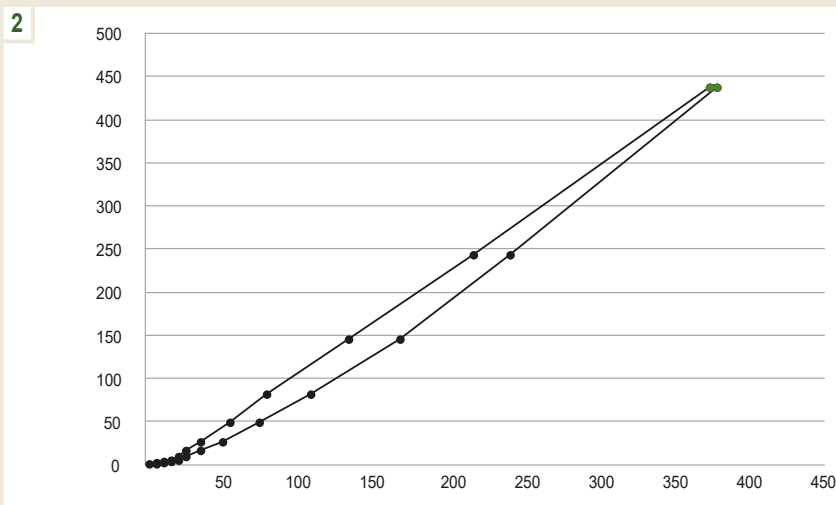


Рис. 2. Реограма плинності супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °С.

рівномірному розподілу біологічно активної речовини у фармакотерапевтичному засобі.

Під час наступних досліджень реологічних властивостей супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао з додаванням 5 % емульгатора № 1 за температури +50 °C виявлено, що вона дещо розріджується, але при цьому зберігає властивості структурованих систем. Про це свідчить утворення на реограмі плинності маси (рис. 2) висхідною і низхідною гілками петлі гістерезису, хоча й дещо меншої площі, ніж на реограмі композиції за температури +37 °C.

Домінування в дослідженій супозиторній масі тиксотропних властивостей підтверджує також обраховане значення механічної стабільності лікарської форми (1,29), яке лише дещо перевищує таке для дослідженої системи за температури +37 °C. Це також свідчить про відсутність негативного впливу режиму термообробки ліпофільного носія на консистентні характеристики системи.

Встановлені тиксотропні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао за температури +50 °C свідчать про рівномірний розподіл активної фармацевтичної субстанції в супозиторній композиції.

Висновки

1. Дослідили консистентні властивості супозиторної маси з біфоназолом на основі олії какао у композиціонуванні з 5 % емульгатора № 1 за температури організму людини (+37 °C). Встановили, що вона являє собою виражену тиксотропну структуровану систему. Це сприяє рівномірному розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин і під час тривалого зберігання вагінальної лікарської форми, і впродовж відповідних технологічних операцій з її виробництва.

2. Підвищення температури супозиторної маси до +50 °C не спричиняє суттєвих змін її структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему.

3. У разі дотримання температурного режиму отримання вагінальних супозиторіїв із біфоназолом на ліпофільному носії у межах +50–55 °C під час операцій зі змішування, гомогенізації та розливу у форми спостерігають достатню плинність маси для перманентного технологічного процесу, тиксотропність супозиторіїв, розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

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

Лисянська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7685-4040

Information about the authors:

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

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Jafarzadeh L, Ranjbar M, Nazari T, Naeimi Eshkaleti M, Aghaei Gharehbolagh S, Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(7):1546-60. doi: [10.1111/jog.15267](https://doi.org/10.1111/jog.15267)
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339-e347. doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
- Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Salah NB, Bada N, et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J Mycol Med.* 2017;7(2):153-8. doi: [10.1016/j.mycmed.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.003)
- Phillips NA, Bachmann G, Haefner H, Martens M, Stockdale C. Topical treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: an expert consensus. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2022;3(1):38-42. doi: [10.1089/whr.2021.0065](https://doi.org/10.1089/whr.2021.0065)
- Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Żak K, Tarkowski R, et al. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *J Clin Med.* 2023;12(16):5376. doi: [10.3390/jcm12165376](https://doi.org/10.3390/jcm12165376)
- Mustapha AD, Oyedepo FM, Akin-Ajani OD, Odeku OA. Design and evaluation of antifungal vaginal suppository using coconut oil as base for vulvovaginal candidiasis. *Futur J Pharm Sci.* 2023;9(1):80-91. doi: [10.1186/s43094-023-00533-w](https://doi.org/10.1186/s43094-023-00533-w)
- Pashayan MM, Hovhannisyan 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)
- Burdette L. Challenging Vaginas: Case Studies in Recognizing and Treating Vulvovaginitis. *Phys Assist Clin.* 2018;3(3):411-21. doi: [10.1016/j.cpha.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cpha.2018.02.009)
- 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;7:100225. doi: [10.1016/j.prmcm.2023.100225](https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100225)
- Krishna AV, Gowda VD, Karki R. Formulation and evaluation of nanosponges loaded Bifonazole for fungal infection. *Antiinfect Agents.* 2021;19(1):64-75. doi: [10.2174/2211352518999200711164437](https://doi.org/10.2174/2211352518999200711164437)
- Mielnyk TV, Kolycheva NL. [Study of the effect of bifonazole concentration on the antifungal activity of vaginal suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2024;17(1):48-51. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2024.1.294647](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.294647)
- Melnik GM, Yarnykh TG, Herasymova IV. [Determination of the main technological parameters of the manufacture of pessaries (vaginal suppositories) for preparation of the birth canal before childbirth]. *Medychna ta klinichna khimiia.* 2021;23(2):70-6. Ukrainian. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12242](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12242)
- Kuchina LK, Gladysheva SA, Puchalskaya IA. [The study of structural-mechanical properties of diltiazem suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2015;(2):41-4. Russian. doi: [10.14739/2409-2932.2015.2.45197](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45197)
- Redkina YA, Gladyshev VV, Burlaka BS. [The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2018;11(3):281-5. Russian. doi: [10.14739/2409-2932.2018.3.145218](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145218)
- Oliynyk I, Fedorovska M, Lisianskaia A, Gladysheva S. [Study of structural and mechanical characteristics of suppositories with cranberry oil]. *Polish Journal of Science.* 2019;21(1):34-8. Ukrainian.