

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Розроблення складу та технології зволожуючого засобу у формі супозиторіїв
для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ1-23

Мустафаєва К.І.

Науковий керівник к. фарм. н., доц. Роїк О.М.

Рецензент д.т.н, доц. Іщенко О.В.

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація.

(шифр і назва)

Освітня програма Промислова фармація

(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри ПФ
д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ 27 ” листопада 2024 року

З А В Д А Н Н Я

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Мустафаєвій Карині Ісмаїлівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розроблення складу та технології зволожуючого засобу у формі супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи»

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н., затверджені

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

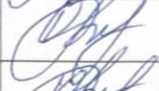
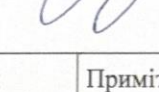
наказом вищого навчального закладу від “03_” вересня 2024 р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: наукові та науково-практичні джерела медичної та фармацевтичної літератури, методи інформаційного пошуку, порівняння та систематичного аналізу, вітчизняні та міжнародні нормативно-правові акти, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) розробити склад вагінальних супозиторіїв; обґрунтувати вибір лікарської форми; охарактеризувати основне технологічне обладнання; розробити стадії технологічного процесу одержання супозиторіїв; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

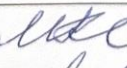
5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М. к.фарм.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.фарм.н, доцент		

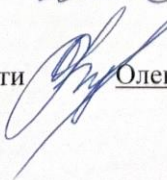
КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024-23.09.2024	виконано
2	Розділ 1. Використання лікарських засобів в лікуванні ССМ	24.09.2024-07.10.2024	виконано
3	Розділ 2. Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3. Теоретичні аспекти виробництва ЛЗ для лікування ССМ	16.10.24 - 30. 10. 2024	виконано
5	Висновки	31.10.24- 04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	виконано
8	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.24- 22.11.24	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 -25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	виконано

З завданням ознайомлений:
Студент

 Карина МУСТАФАЄВА

Науковий керівник роботи

 Олена РОЇК

АНОТАЦІЯ

Мустафаєва К. І. Виготовлення вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи (ССМ). – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено розробці складу та технології виготовлення вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи. Охарактеризовано поняття, етіологію, патогенез сечостатевого синдрому менопаузи; описано гормональні й негормональні методи лікування. Встановлено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку в наявності недостатня кількість лікарських препаратів для полегшення проявів клімактеричних симптомів, тому існує необхідність розробки нових лікарських засобів для місцевого лікування ССМ. Обґрунтовано вибір лікарської форми; розроблено склад вагінальних супозиторіїв; охарактеризовано основні технологічні процеси та обладнання; розроблено стадії технологічного процесу одержання супозиторіїв; описано організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту

Кваліфікаційна робота пропонує комплексне дослідження розробки фармацевтичної композиції для місцевого лікування ССМ у формі супозиторіїв, від огляду захворювання та доступних методів лікування до обґрунтування складу та технології виробництва нового лікарського засобу.

Ключові слова: сечостатевий синдром менопаузи, лікарський засіб, вагінальні супозиторії, місцеве застосування, фармацевтична розробка.

ABSTRACT

Mustafaieva K. I. Development of vaginal suppositories for the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GMS). - Manuscript.

Qualification work on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2023.

The qualification work is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of vaginal suppositories for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. The concept, etiology, pathogenesis of genitourinary syndrome of menopause is characterized; hormonal and non-hormonal methods of treatment are described. It has been established that there is an insufficient amount of drugs available on the domestic pharmaceutical market to alleviate the manifestations of climacteric symptoms, and there is a need to develop new means for the local treatment of GSM. The choice of dosage form is justified; the composition of vaginal suppositories has been developed; the main technological processes and equipment are characterized; stages of the technological process of obtaining suppositories have been developed; the organization of quality control during the production of the finished product is described

The qualification work offers a comprehensive study of the development of a pharmaceutical composition for the local treatment of GSM, from an overview of the disease and available treatment methods to the justification of the composition and production technology of the new product.

Key words: genitourinary syndrome of menopause, medicine, vaginal suppositories, local application, pharmaceutical development .

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТХ – анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВВА – вульвовагінальна атрофія;
ФСГ - фолікулостимулюючий гормон;
ПНЯ - передчасна недостатність яєчників;
ІСШ - інфекція сечовивідних шляхів;
MRS - Menopause Rating Scale;
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЛЗ – лікарський засіб;
МГТ – менопаузальна гормональна терапія;
НД – нормативна документація;
ПАР – поверхнево-активна речовина;
ССМ – сечостатевий синдром менопаузи;
CAS – Chemical Abstracts Service;
FDI – Food and Drug Administration;
GMP – Good manufacturing practice;
MRS – Menopause Rating Scale.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЛІКУВАННІ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ.....	11
1.1. Стадії старіння репродуктивної системи.....	11
1.2. Сечостатевий синдром менопаузи: поняття, етіологія, патогенез.....	14
1.3. Методи лікування: гормональна, негормональна терапії.....	22
1.4. Альтернатива естрогену — фітоестроген: застосування.....	34
1.5. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування ССМ.....	41
Висновки до розділу 1.....	46
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1. Вибір концепції дослідження.....	48
2.2. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів.....	53
2.3. Характеристика допоміжних речовин як об'єктів досліджень.....	64
2.4. Методики контролю якості лікарського засобу.....	70
2.5. Розробка складу вагінальних супозиторіїв.....	76
Висновки до розділу 2.....	85
РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛЗ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ.....	86
3.1. Обґрунтування вибору лікарської форми.....	86
3.2. Основне технологічне обладнання.....	89
3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання супозиторіїв.....	95
3.3. Організація контролю якості в процесі виробництва ЛЗ.....	99
3.4. Результати контролю супозиторіїв вагінальних.....	102
Висновки до розділу 3.....	104
ВИСНОВКИ.....	105
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	107
ДОДАТОК.....	118

ВСТУП

Актуальність теми. Уперше про менопаузу як про складний комплекс змін, що охоплює широке коло симптомів і зумовлений фізіологічною перебудовою роботи яєчників, заговорили наприкінці 1940-х років XX ст. Пізніше було встановлено, що таргетні тканинні мішені реагують на естрогеновий дефіцит по-різному, що впливає на тканинну відповідь на запропоновану замісну терапію.

У розвинених країнах в останні десятиліття відмічають тенденції зростання тривалості життя жінок, що призводить до збільшення кількості жінок із сечостатевим синдромом менопаузи (ССМ), виникнення та ступінь проявів якого пропорційні зниженню рівня естрогенів в організмі.

Природне зниження рівня естрогенів призводить до поступового збільшення виразності симптоматики у жінок, клінічна картина якої зумовлена ураженими ділянками. Системна терапія, яку одержують пацієнтки, дає можливість зменшити виразність симптомів. Однак, низка несприятливих ефектів на серцево-судинну систему та систему згортання крові, підвищення ризиків пухлинної трансформації клітин молочної залози та тканини ендометрію обмежує її застосування.

У даному аспекті препарати рослинної терапії можуть застосовуватись тривало і не мати ризиків для стану здоров'я. Разом з тим, за останні роки отримано нові дані щодо ефективності продуктів, які вводять вагінально, з періодичним оцінюванням їхніх переваг, яке відмічають пацієнти. Засоби місцевої дії характеризуються гарним профілем переносимості, нетривалим проміжком досягнення ефекту в тканинах, можливістю повторення курсів при мінімальних (порівняно з будь-якою іншою терапією стероїдами) ризиках. Це надає можливість для покращення якості життя жінкам з ССМ без використання системної гормональної терапії.

Дослідженням негормональних методів лікування ССМ займалися Ю. В. Давидова, М. П. Дзуліт, О. О. Єфименко, А. Ю. Лиманська, О. В. Попков, Т. Ф. Татарчук, Н. В. Федорова. В умовах сьогодення подальше вивчення

механізмів розвитку та розробка нових лікарських негормональних препаратів місцевої дії для профілактики та лікування ССМ з метою поліпшення якості життя жінок набуває важливості, що зумовлює актуальність теми дослідження.

Мета дослідження. Мета даної роботи — розробка складу та технології зволожуючого засобу у формі супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

Завдання дослідження: розглянути стадії старіння репродуктивної системи; охарактеризувати поняття, етіологію, патогенез сечостатевого синдрому менопаузи; описати гормональні й негормональні методи лікування; дослідити застосування фітоестрогенів; проаналізувати препарати для лікування менопаузи; обрати концепцію дослідження; обрати активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини; навести методики контролю якості лікарського засобу; розробити склад вагінальних супозиторіїв; обґрунтувати вибір лікарської форми; охарактеризувати основне технологічне обладнання; розробити стадії технологічного процесу; описати організацію контролю якості в процесі виробництва готового продукту.

Об'єкти дослідження: активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини, компоненти супозиторних основ.

Предмет дослідження: обґрунтування складу вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи, технології їх виробництва та методів контролю якості.

Методи дослідження. Для досягнення мети під час дослідження були використані: аналітичний огляд наукової, статистичної, практичної літератури у мережі Інтернет та на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу з метою систематизації та оптимізації даних, які можуть бути застосовані для розробки складу та технології виробництва вагінальних супозиторіїв.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці нового оригінального лікарського засобу у формі вагінальних супозиторіїв для забезпечення профілактичного та терапевтичного ефекту при ССМ.

Наукова новизна одержаних результатів. Теоретично обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію ЛЗ у формі вагінальних супозиторіїв для лікування та профілактики ССМ у жінок.

Апробація отриманих результатів. Результати кваліфікаційної роботи апробовано на Міжнародні науково-практичні конференції «*Vector of science, education and technology development in the context of globalisation*» 20 грудня 2023 року, Tampere, Finland та опубліковано тези доповіді: «Використання вітаміну Е в засобах для інтимної гігієни як альтернативне місцеве лікування сечостатевого синдрому менопаузи».

Обґрунтовано склад і розроблено стадії технологічного процесу виготовлення вагінальних супозиторіїв та опубліковано статтю «Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи» у журналі «Health & Education» № 3, 2024.

Публікації: Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Використання вітаміну Е в засобах для інтимної гігієни як альтернативне місцеве лікування сечостатевого синдрому менопаузи. *Vector of science, education and technology development in the context of globalization: international scientific-practical conference*, Tampere, Finland, December 20, 2023. Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. С. 43-45.

Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи» у журналі. *Health & Education*. 2024. № 3. С.121-128.

Структура та обсяг роботи. Кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 101 найменування та одного додатка. Робота викладена на 135 сторінках друкованого тексту, містить 21 таблицю, 21 рисунок.

РОЗДІЛ 1

ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЛІКУВАННІ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

1.1. Стадії старіння репродуктивної системи

Клімактерій — це період фізіологічного переходу в житті жінки. На тлі вікових змін дегенеративний процес репродуктивної системи стає домінуючим і характеризується зниженням репродуктивної і менструальної функції внаслідок зниження функції яєчників. Загалом виділяють чотири періоди клімактерію: період менопаузального переходу (пременопауза), менопауза, перименопауза і постменопауза.

Точне визначення стадій репродуктивного старіння має важливу роль з клінічної та дослідницької точки зору. Критерії золотого стандарту для визначення стадій репродуктивного старіння визначаються Робочою групою з визначення стадій репродуктивного старіння +10 (STRAW+10) (табл.1.1.) [2].

Стандартна термінологія використовується для визначення 3-х широких стадій репродуктивного старіння (репродуктивний період, період менопаузального переходу, період постменопаузи), кожна поділяється на ранню, пікову (тільки репродуктивний період) та пізню стадії. В сумі існує 10 специфічних стадій, позначених від – 5 до +2.

Стадія -1: відповідає пізній стадії менопаузального переходу, з основним критерієм: інтервал аменореї > 60 днів та додатковим критерієм, ФСГ > 25 МО/л (табл.1.1.).

Спонсорами STRAW+10 були Національний інститут старіння, Офіс досліджень здоров'я жінок, NAMS, Американське товариство з репродуктивної медицини (ASRM), IMS та Ендокринне товариство [2].

Період перед менопаузою, відомий як пременопауза, характеризується непостійністю менструальних циклів і починається приблизно у віці 40-45 років. Цей період закінчується з настанням менопаузи.

Таблиця 1.1 – Критерії STRAW+10: етапи старіння репродуктивної системи жінки

Стадія	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Термінологія	Репродуктивний період				Перехід в менопаузу		Постменопауза			
	ранній	розквіт	пізній		ранній	пізній	рання		пізня	
					Перименопауза					
Тривалість	різна				різна	1-3 роки	2 роки (1+1)		3-6 років	Решта життя
Основні критерії										
Менструальний цикл	Різний або регулярний характер	Регулярний	Регулярний	Незначні зміни стабільності	Різна стабільність коливання тривалості циклів	Тривалість аменореї ≥ 60днів				
Підтверджуючі критерії										
Ендокринні: ФСГ АМГ Інгібітор В			↓ ↓	Різний ¹ ↓ ↓	↑ Різний ¹ ↓ ↓	↑>25МО/л ² ↓ ↓	Різний ¹ ↓ ↓	Стабільний ↓ ↓		
К-ть антральних фолікулів			↓	↓	↓	↓	Дуже низький	↓		
Описові характеристики										
симптоми						Вагомоторні	Вазомоторні			ССМ

Примітки.

1 - кров досліджують на 2-5-й день менструального циклу;

2 - приблизний очікуваний рівень ґрунтується на існуючому сьогодні міжнародному стандарті оцінки гормонів гіпофіза ФСГ-фолікулостимулюючий гормон АМГ-антимюлерів гормон;

$\downarrow$ -низька кількість.

Порушення менструального циклу можуть супроводжуватися вазомоторними та психоемоційними симптомами, які виникають внаслідок дефіциту естрогенів.

Рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E_2), прогестерону, інгібіну В і антимюлерового гормону (АМГ) можуть варіювати.

Менопауза — це остання самостійна менструація в житті жінки, її початок визначається ретроспективно через 12 місяців відсутності менструацій. У розвинених країнах середній вік природної менопаузи становить 51,5 років, а в Україні - 48,7 років [3]. До 40 років можна виділити передчасну недостатність яєчників (ПНЯ), ранню менопаузу (40-45 років), своєчасну менопаузу (46-54 роки) і пізню менопаузу (від 55 років).

Перименопауза включає перехід до менопаузи та 12 місяців після останньої менструації. В цей період найчастіше жінки звертаються до лікарів з симптомами: вазомоторні (припливи, серцебиття), психопатологічні (тривога, депресивні стани, порушення сну), загально фізичні (головний біль, біль у м'язах), сечостатевої (вагінальний свербіж, сухість піхви, диспареунія, зниження лібідо).

Постменопауза — це період від менопаузи до кінця життя жінки. Розрізняють ранню і пізню стадії клімаксу. Рання постменопаузальна фаза, яка триває у більшості жінок від 5 до 8 років, характеризується симптомами клімактеричного синдрому, зумовленими поступовим підвищенням рівня ФСГ, зниженням E_2 , інгібіну В та АМГ. У пізній постменопаузі проявляється процес старіння організму жінки, в тому числі серцево-судинні захворювання, остеопороз і захворювання сечостатевої системи. Вазомоторні симптоми менш виражені, але можуть зберігатися тривалий час.

Епіфіз і його гормон мелатонін відіграють важливу роль у формуванні та розвитку клімактеричного синдрому: чутливо реагує на зміни, що відбуваються в репродуктивній системі, бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових зв'язків. Різноманітність симптомів клімактеричного синдрому зумовлена наявністю естрогенових рецепторів у різних органах і системах.

Рецептори поділяються на дві основні групи: альфа (ER_{α}) та бетта (ER_{β}). Естрогени взаємодіють з факторами росту, такими як інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1) і трансформуючий факторами росту (ТФР) α і β і приймають участь в процесах захисту від апоптозу та посилюють утворення колагену. Саме це і пояснює роль естрогенів у регуляції фізіологічних функцій організму та ті зміни, які відбуваються з жінкою під час зниження репродуктивної функції.

Важливо зазначити те, що під час природної менопаузи не спостерігається різких змін в андрогенному статусі жінки, проте при хірургічній менопаузі відбувається різке зниження рівня тестостерону.

Науковці виділили фактори, які можуть бути пов'язані з настанням ранньої менопаузи: тютюнопаління, стрес, оперативні втручання на статевих органах, хронічні запальні процеси статевих органів, дисгормональні розлади. Фактори, які впливають на настання пізньої менопаузи: високий індекс маси тіла (ІМС), проходження терапії комбінованими гормональними контрацептивами [3, 4].

1.2. Сечостатевий синдром менопаузи: поняття, етіологія, патогенез

Поняття. Сечостатевий синдром менопаузи (ССМ) — це сукупність симптомів і ознак, пов'язаних із зниженням рівня статевих стероїдів, включаючи зміни великих/малих статевих губ, клітора, передодня/входу, піхви, уретри та сечового міхура. Це хронічний, прогресуючий стан, який вражає до 50% жінок у період менопаузи. Сечостатевий синдром менопаузи також може включати сухість статевих органів, печіння та подразнення; сексуальні симптоми, такі як відсутність змащення, дискомфорт, біль і порушення функції; симптоми невідкладності сечовипускання, дизурія та рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів. Жінки можуть відчувати деякі або всі ці ознаки та симптоми.

До 2014 року ССМ називали вульвовагінальною атрофією (ВВА), атрофічним вагінітом або урогенітальною атрофією. Зміна термінології була зроблена, оскільки існуючі терміни не вважалися медичними. Не було згадок про симптоми нижніх сечових шляхів, такі як частота сечовипускання, невідкладні позиви, ніктурія та інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ). Крім того, термін

«атрофія» має негативний відтінок для більшості жінок. У 2014 році після проведення термінологічної консенсусної конференції Північноамериканське товариство менопаузи (NAMS) Міжнародне товариство з вивчення жіночого сексуального здоров'я офіційно схвалило термін ССМ для опису симптомів сечостатевого тракту, пов'язаних з менопаузою. Термін також прийнятий Американським коледжем акушерів і гінекологів і вважається з медичної точки зору більш точним, ніж попередні терміни, і без негативних конотацій.

Відсоток жінок у постменопаузі з ВВА (вульвовагінальна атрофія), підтвердженим обстеженням, становить між 67 і 98%, тоді як повідомляється, що поширеність пацієнтів із симптомами ВВА становить приблизно 50% . В опитуванні проєкту Insights, Views and Attitudes (VIVA) 45% жінок у постменопаузі повідомили, що відчувають вагінальні симптоми, але лише 4% змогли визначити ці симптоми як пов'язані з менопаузою або гормональними змінами [5].

Симптоми. Прояви ССМ можна розділити на зовнішні статеві та урологічні ознаки і симптоми, які спостерігає лікар під час фізичного огляду (табл.1.2.)

ССМ найчастіше діагностується, коли пацієнт має диспареунію, вторинну вагінальну сухість. Загальні ознаки і симптоми в порядку поширеності та ступеня атрофії включають сухість піхви (у 75% жінок у постменопаузі), диспареунію (38%), вагінальний свербіж, виділення та біль (15%). За рахунок недостатньо змащеного вульвовагінального епітелію, під час статевого акту утворюються виразки та тріщини, що саме і спричиняють диспареунію. Вагінізм, або болісний спазм також можуть виникнути як фізіологічна реакцію через нестачу змащення епітелію [6].

Таблиця 1.2 – Зовнішні генітальні, урологічні та статеві прояви ССМ

Симптоми	Ознаки і симптоми	Ускладнення
1	2	3
Зовнішні генітальні	1. Вагінальний/тазовий біль 2. Сухість 3. Подразнення/печіння 4. Свербіж вульви 5. Зниження тургору і еластичності 6. Надлобковий біль 7. Лейкорей 8. Ехімози 9. Витончення/посивіння волосся на лобку 10. Витончення/блідість епітелію піхви 11. Бліда слизова оболонка піхви 12. Зрощення малих статевих губ 13. Зменшення губ 14. Лейкоплакідні плями на слизовій оболонці піхви 15. Менше вагінальних складок	1. Атрофія губ 2. Атрофія та ураження вульви 3. Атрофія бартолінових залоз 4. Інтравагінальна ретракція уретри 5. Лужний рН (5-7) 6. Зменшення вагінального та цервікального секрету 7. Пропалс тазових органів 8. Пропалс склепіння піхви 9. Стеноз і вкорочення піхви 10. Інтроїтальний стеноз
Урологічні	1. Частота 2. Ніктурія 3. Стресове/невідкладне нетримання сечі 4. Дизурія 5. Гематурія 6. Рецидивна інфекція сечовивідних шляхів	1. Ішемія міхурового трикутника 2. Стеноз м'яса 3. Пропалс уретри 4. Атрофія уретри 5. Втягнення уретрального проходу всередину піхви 6. Вагінальне сечовипускання 7. Опущення матки 8. Поліп уретри або карункул
Статеві	1. Втрата лібідо 2. Втрата збудження 3. Відсутність мастила 4. Диспареунія 5. Дизоргазмія 6. Тазовий біль 7. Кровотеча або кров'янисті виділення під час статевого акту	

Щоб визначити важкість менопаузальної симптоматики та її динаміку упродовж лікування була впроваджена шкала MRS (Menopause Rating Scale). MRS офіційно стандартизована відповідно до психометричних правил та поділена на три незалежні частини: психологічна, соматовегетативна і

сечостатева субшкали (табл.1.3.) [7].

Таблиця 1.3 – Шкала MRS для оцінки симптомів менопаузи, бали

Симптоми	Немає симптому	Виражений незначно	Виражений помірно	Значно виражений	Надзвичайно виражений
1	2	3	4	5	6
1. Напади відчуття жару, пітливості (епізоди пітливості)	0	1	2	3	4
2. Неприємні відчуття в ділянці серця (незвичне відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, прискорення серцебиття, відчуття стиснення в грудній клітці)	0	1	2	3	4
3. Проблеми зі сном (важкість засинання, прокидання вночі, завчасне прокидання)	0	1	2	3	4
4. Депресивний настрій (відчуття пригнічення, суму, плаксивість, відсутність мотивації, зміни настрою)	0	1	2	3	4
5. Дратівливість (знервованість, внутрішня напруга, агресивність)	0	1	2	3	4
6. Відчуття стурбованості (внутрішній неспокій, панічний настрій)	0	1	2	3	4
7. Відчуття фізичного та психічного виснаження (зниження загальної працездатності, погіршення пам'яті, послаблення концентрації уваги, забудькуватість)	0	1	2	3	4

Продовження таблиці 1.3

1	2	3	4	5	6
8. Проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності та задоволення від сексу)	0	1	2	3	4
9. Проблеми із сечовиділенням (важкість сечовиділення, часта необхідність сечовиділення, нетримання сечі)	0	1	2	3	4
10. Сухість слизової оболонки піхви (відчуття сухості та печіння в піхві, важкість проведення статевого акту)	0	1	2	3	4
11. Неприємні відчуття у суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)	0	1	2	3	4

Також впроваджена для аналізу п'ятибальна шкала Барлоу, яка має на меті оцінити вплив вульвовагінальної симптоматики на якість життя (табл. 1.4.).

Таблиця 1.4 – Шкала Барлоу

Бал	Інтенсивність симптому
1	Мінімальні порушення, які не впливають на повсякденне життя
2	Дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя
3	Помірні рецидивуючі порушення, що впливають на повсякденне життя
4	Виражені порушення, що постійно впливають на повсякденне життя
5	Критичні порушення, що заважають нормально жити

Для об'єктивації скарг впроваджено оцінювання стану слизової оболонки

півхи шляхом огляду в дзеркалах та вимірювання рН вагінальних виділень відповідно до індексу вагінального здоров'я (ІВЗ) (G. Bochman) (табл.1.5.) [8].

Таблиця 1.5 – Індекс вагінального здоров'я (G. Bochman)

Бал	Значення індексу	Еластичність	Трансудат	рН	Цілісність епітелію	Вологість
1	Найвищий ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	>6,1	Петехії, кровотоочивість	Виражена сухість, поверхня запалена
2	Виражена атрофія	слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6–6,0	Контактна кровотоочивість	Виражена сухість, поверхня не запалена
3	Помірна ступінь атрофіїс	Середня	Поверхневий, білий	5,1–5,5	Кровотоочивість при скарифікації	Мінімальна
4	Слабкий ступінь атрофії	Добра	Помірний, білий	4,7–5,0	Не рихлий, тонкий епітелій	Помірна
5	Норма	Відмінна	Достатній, білий	< 4,6	Нормальний	Нормальна

Патогенез. Під час ембріонального розвитку жінки урогенітальний синус, мюллерові протоки та синовагінальний вузол (тобто горбок Мюллера) утворюють переддень піхви та нижню п'яту частину піхви, сечовий міхур, трикутник і всю уретру. Геніталії та нижні сечовивідні шляхи мають спільну функцію рецептора естрогену. Через спільне ембріологічне походження гіпоестрогенія має як вульвовагінальні, так і урологічні ефекти; рецептори сечостатевої тканини залежать від рівня ендogenous естрогену для підтримки нормальної фізіології. Під час постменопаузи кількість рецепторів естрогену продовжує зменшуватися, але ніколи не зникає повністю [6].

У вульвовагінальній тканині рецептор естрогену-а переважно присутній у жінок у пременопаузі та постменопаузі, тоді як естроген-в є лише у жінок у пременопаузі. Естроген є вазоактивним гормоном, який посилює кровообіг. Змачення піхви спричинене трансудацією рідини з кровоносних судин,

ендоцервікальних і бартолінових залоз. Вагінальні виділення та покращення кровотоку вагінальних стінок допомагають підвищити механічну еластичність піхви [6]. З появою гіпоестрогенії ці функції пролубрикації та проеластики втрачаються через зменшення вмісту колагену, еластину та гіалуронової кислоти. Відбувається стоншення епітелію; більш щільне розташування сполучної тканини; втрата васкуляризації, що схиляє жінку до роздратування та сексуальних травм [9].

Епітелій стінки піхви постійно оновлюється та виробляє глікоген, який гідролізується до глюкози. Здорова вагінальна мікрофлора складається з різноманітних аеробних і анаеробних, грампозитивних і грамнегативних бактерій. Переважна *Lactobacillus* метаболізує глюкозу в молочну кислоту, знижуючи рН піхви до діапазону 3,5-4,5. Кислотність піхви необхідна для забезпечення природного захисту від інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) і вагініту, перешкоджаючи росту патогенних бактерій та інфекцій. Естроген життєво необхідний для модуляції вродженого захисту сечовивідних шляхів [8]. Важливо, що ці знання про зв'язок між ССМ і повторними ІСШ можуть допомогти уникнути непотрібного використання антибіотиків, що запобігає резистентності до антимікробних препаратів [10].

Втрата естрогену є причиною зменшення *Lactobacillus*, відповідно зміни вагінальної рідини до лужного рН 5,0. Вищий рН погіршує життєздатність здорової піхви і сприяє надмірному росту фекальної флори грамнегативних паличок, включаючи стрептококи групи В, стафілококи, провокує вагінальну інфекцію, ІСШ та запалення. При зниженні рівня циркулюючого естрогену втрачається значна васкуляризація в урогенітальному тракті, що робить тканину атрофічною. Дефіцит естрогену спричиняє також втрату дермального колагену в щільній сполучній тканині піхви, сечового міхура та уретри, це призводить до того, що стінка піхви стає тоншою та менш еластичною. Як наслідок, піхва вкорочується та звужується, що може призвести до диспареунії. Сечовий міхур та уретра також стають атрофічними, що призводить до нетримання сечі. Одне з епідеміологічних досліджень показало, що 20% жінок у постменопаузі відчували

нетримання сечі, а 50% жінок – стресове нетримання сечі. Саме рецептори естрогену в трикутнику сечового міхура допомагають підвищити поріг чутливості, коли сечовий міхур розтягується. Брак естрогену знижує поріг і погіршує тиск закриття уретри [6]. Слід зазначити, що нетримання сечі, пов’язане з ССМ, є основною причиною рецидиву ІСШ у жінок в постменопаузі. Важлива оцінка і лікування ССМ, щоб уникнути наслідків нераціональної антибіотикотерапії [10].

Етіологія. Етіологія є вторинною по відношенню до зниження рівня ендогенного естрогену. У жіночому організмі є три форми естрогену, що виробляються в яєчниках: естрадіол, естрон і естріол; естрадіол є найбільш поширеним у жінок в пременопаузі. Під час переходу між перименопаузальним і постменопаузальним роками естрон стає найбільш помітним і є менш сильною формою естрогену. У табл.1.4. наведені деякі фактори ризику розвитку ССМ, такі як куріння, що сприяє зниженню кровообігу та порушенню функції рецепторів [6].

Таблиця 1.6 – Фактори ризику ССМ

Фактори ризику ССМ	1. Менопауза 2. Відсутність гіпоестрогенії в менопаузі 3. Двостороння овариєктомія 4. Куріння сигарет 5. Зловживання алкоголем 6. Зниження частоти і статевої стриманості 7. Збій роботи яєчників 8. Відсутність фізичних вправ 9. Відсутність вагінальних пологів
--------------------	--

Кілька досліджень детально описують негативний вплив ССМ на якість життя, емоційне благополуччя, сексуальне функціонування та стосунки, а також зовнішній вигляд жінок у менопаузі. У дослідженні Women’s Voices in the Menopause 52% учасників повідомили про негативний вплив ССМ, а 40% відзначили негативний вплив на їхнє сексуальне життя. Майже одна третина повідомили, що вагінальні симптоми змушують їх «почуватися старими». В іншому дослідженні жінок у постменопаузі симптоми ССМ негативно вплинули

на сексуальний інтерес (59%), інтимність і стосунки з партнером (55%), настрій (42%) і самооцінку (34%).

Відсоток жінок із підтвердженими симптомами ССМ є суттєво високим і, нажаль, зростатиме через старіння населення [6]. Усі ознаки цього синдрому проявляються у 15% жінок в перименопаузі, і 40-54% у постменопаузі. Оскільки жінки в порівнянні з чоловіками мають вищу очікувану тривалість життя, то в 2030 році приблизно >17% населення матиме вік > 65 років. Наслідки зниження рівня ендоргенного естрогену у жінок має викликати великий інтерес у науковців. Частіше за все ССМ недостатньо діагностується через сексуальне збентеження або ігнорування симптомів старіння. Дослідження виявили, що тільки 25% жінок з ССМ звертаються до лікаря за консультацією. Інше європейське дослідження показало, що лише 54% жінок обговорюють своє сексуальне здоров'я з лікарями, коли їх запитують, а 33% жінок не обговорюють взагалі [6]. Незважаючи на доступність багатьох типів лікування (наприклад, системний і вагінальний естроген, негормональна терапія, а також численні додаткові методи лікування, такі як зволожуючі креми, мастила), жінки залишаються незадоволеними своїм вибором різноманітних засобів. За результатами численних опитувань найбільш неприємним симптомом для жінок є сухість, подразнення/свербіж піхви та/або вульви, дизурія, біль у піхві, пов'язаний із статевою активністю, або вагінальна кровотеча, пов'язана також із статевою активністю [9].

1.3. Методи лікування: гормональна, негормональна терапії

Гормональна терапія. Менопаузальна гормональна терапія (МГТ), яка раніше називалася гормональною замісною терапією (ГЗТ), схвалена FDA та Північноамериканським товариством менопаузи (NAMS), Міжнародним товариством менопаузи (IMS) і Ендокринним товариством, для використання по чотирьох показаннях:

- 1) Вазомоторні симптоми (ВМС).

2) Профілактика остеопорозу та зменшення переломів (у жінок у постменопаузі).

3) Сечостатевий синдром менопаузи (ССМ).

4) Передчасна нестача яєчників (ПНЯ) і рання природна менопауза.

МГТ є або у формі естрогену (ЕТ) окремо для жінок без матки, або у вигляді комбінації естроген-прогестаген (ЕРТ) для жінок з маткою. Показанням до застосування прогестагену є запобігання гіперплазії ендометрію або раку ендометрію внаслідок неопозиційного естрогену.

Прогестагени — це надзвичайно велике гетерогенне сімейство стероїдних молекул, які поділяються на дві категорії: прогестини — синтетичні, такі як медроксипрогестерону ацетат (МПА), норетиндрону ацетат та багато інших, і прогестерон – природні [11].

Кон'югований кінський естроген (ККЕ), виділений із сечі вагітних кобил, був схвалений FDA для полегшення симптомів менопаузи в 1942 році. Бестселер *New York Times Feminine Forever*, випущений в 1966 році, підтримав ентузіазм щодо естрогену як засобу для полегшення симптомів менопаузи, а також як провісник молодості. Приблизно в той час, протягом 1970-х і на початку 1980-х років, дослідження зафіксували 30–50% зниження серцево-судинних захворювань і смертності серед тих, хто застосовував естроген у постменопаузі, порівняно з тими, хто не використовував [12]. МГТ була фактично схвалена Американським коледжем лікарів і рекомендована як стратегія профілактики в 1992 році.

А вже в 1995 році FDA схвалила постійний комбінований режим естрогену та прогестину для лікування симптомів менопаузи, а також для профілактики остеопорозу [11].

Широке застосування гормональної терапії у 1980-х і 1990-х роках раптово припиняється після перших висновків проведених досліджень Ініціативи жіночого здоров'я (Women's Health Initiative) [13].

Згідно проведеним дослідження комбінованого естрогену з прогестином (ЕРТ) були виявлені підвищені ризики коронарних подій, інвазивного раку молочної залози, інсульту та венозної тромбоемболії (ВТЕ) [11].

Після раптового припинення WHI (Women's Health Initiative) у 2002 році та його початкових «поганих новин», зокрема щодо ризику серцево-судинних захворювань, було проведено низку досліджень, які показали позитивний вплив МГТ і 25% зниження ризику ІХС (жінки 50-59 років). Також результати показали зниження смертності від усіх причин менопаузи на 30% (жінки < 60 років, та/ або менше 10 років після настання менопаузи) [14].

Протипоказання до МГТ. Гормональну терапію не слід застосовувати жінкам із діагностованою аномальною вагінальною кровотечею, порушенням або захворюванням печінки, естроген-чутливим раком молочної залози чи ендометрія в анамнезі, тромбоемболічними захворюваннями (легенева тромбоемболія) або успадкованим високим ризиком цих захворювань (дефіцит протеїну С, протеїну S, інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС) [15,16]. Необхідно бути обережним жінкам із захворюваннями жовчного міхура (пероральних шлях МГТ), діабетом, гіпопаратиреозом (ризик виникнення гіпокальціємії), доброякісною менінгіомою, проміжним або високим ризиком раку молочної залози, високим ризиком серцевих захворювань, мігрені [17].

Побічні ефекти. Більш поширені ПЕ включають нудоту, здуття живота, збільшення ваги, затримка рідини, перепади настрою та чутливість грудей, вони частіше пов'язані з прогестагеном і синтетичними прогестинами, рідше – з мікронізованим прогестероном [11].

Естроген терапія при ССМ. ЕТ є стандартним лікуванням для ССМ. Естроген довів свою ефективність у швидкому відновленні вагінального епітелію та пов'язаної з ним судинної системи, покращенні вагінального секрету, зниженні вагінального рН для відновлення здорової вагінальної флори та полегшенні загальних вульвовагінальних симптомів [17]. Ефективними є як системні (наприклад, пероральні) так і вагінальні форми у покращенні ССМ. Однак гормональна терапія розглядається лише після того, коли усі фактори

ризик у та переваги були ретельно розглянуті з пацієнтом. Завжди рекомендується найнижча ефективна доза системного ЕТ, оскільки стимулюючий ефект високих рівнів естрогену на ендометрій може призвести до проліферації, гіперплазії або карциноми.

Місцева ЕТ є найбільш прийнятною формою терапії для ССМ, найефективніше полегшує симптоми [5]. Але жінки можуть уникати гормональної терапії та підійти до варіанту безрецептурних вагінальних кремів, супозиторіїв для симптоматичного полегшення.

Системна гормональна терапія. Такий вид замісної гормональної терапії пропонується жінкам, які прагнуть полегшити симптоми ССМ на додаток до полегшення припливів і захисту від остеопорозу [17]. Часті побічні ефекти, пов'язані з системною ЕТ: чутливість грудей, кровотеча ендометрію, підвищений ризик інсульту, венозна тромбоемболія, рак молочної залози [6].

Місцева гормональна терапія. Місцеві естрогени самі по собі забезпечують достатню кількість естрогену для зменшення симптомів і усунення атрофічних станів вагінального епітелію. Лікування обмежує системну абсорбцію шляхом уникнення метаболізму в печінці. Таким чином, додатковий прогестин не є необхідним для запобігання гіперплазії або раку ендометрію. Місцеве лікування рекомендується жінкам, які прагнуть полегшити лише симптоми вагінальної атрофії, оскільки низька доза естрогену може бути недостатньою для полегшення інших симптомів менопаузи. На відміну від системного естрогену, місцеві естрогени не усувають вазомоторні симптоми, пов'язані з менопаузою, і не знижують ризик остеопорозу. За даними Північноамериканського товариства менопаузи, низькі дози вагінальних естрогенів знижують рН піхви, збільшують кількість вагінальних *Lactobacillus*, покращують цитологію піхви та уретри та зменшують частоту сечовипускання [6, 20]. Вагінальні таблетки, креми та кільця є оптимальними ЛФ з низькими дозами локального естрогену. Кокранівська база даних систематичних оглядів за 2006 рік стверджує, що ці ЛФ однаково ефективні для усунення диспареунії, вагінального свербіж та сухості [19]. Жінки можуть вибрати оптимальну ЛФ з

низькими дозами ЕТ в залежності від свого способу життя та уподобань. На даний момент креми є найпоширенішим вибором вагінального продукту для лікування ССМ і забезпечують гнучкість дозування та частоту введення. Переваги вагінальних кілець, що вивільняють естрадіол, полягають у тому, що вони мають тривалу дію протягом 3 місяців і потребують менших зусиль для використання [20].

Негормональна терапія

Селективний модулятор естрогенових рецепторів. Іншим варіантом перорального лікування ССМ є селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM). Наприклад, оспеміфен був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) у 2013 році. Оспеміфен забезпечує варіант терапевтичного фармакологічного лікування для пацієнтів, які мають протипоказання до ЕТ. Сучасна література показує, що він ефективний і безпечний у лікуванні вульвовагінальної атрофії та диспареунії шляхом покращення вагінальної структури та рН [21].

Лазофоксифен – ще один SERM, який зв'язується з обома типами рецепторів естрогену та має високу біодоступність при пероральному прийомі. Препарат має багато корисних ефектів, таких як зниження коронарної хвороби, інсульту, вагінального рН та вагінальної сухості [6].

Новіша терапія, тканиноспецифічний естрогенний комплекс, передбачає поєднання SERM з кон'югованим естрогеном. Дослідження показують, що поєднання базедоксифену, SERM, з естрогенами має вищу безпеку та кращу переносимість, ніж естроген-гестагенова терапія [22].

Синтетичний стероїд. Встановлено, що тиболон, синтетичний стероїд, не тільки покращує ССМ, але й підвищує статевий потяг завдяки своїм партандрогенним властивостям. Крім того, в дослідженнях було виявлено, що проблеми з нетриманням сечі, пов'язані з ніктурією та невідкладними позивами, були зведені до мінімуму [23]. Сполука після перорального прийому метаболізується в продукти з естрогенною, гестагенною та андрогенною активністю.

Тому тиболон можна призначати як монотерапію жінкам з гістеректомією та жінкам з інтактною маткою [24]. Відповідно до Кокранівського огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) (19 976 жінок), ефективність тиболону вища, ніж плацебо, але нижча порівняно з комбінованою МГТ (вазомоторні симптоми. Тиболон не рекомендований жінкам у період перименопаузи або жінкам до досягнення віку природної менопаузи [25].

Інтравагінальний дегідроєпіандростерон. Дегідроєпіандростерон (тобто прастерон) є проміжним стероїдним гормоном у шляху біосинтезу андрогенів та естрогенів. Недавнє рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази III показало, що щоденне інтравагінальне застосування 0,5% дегідроєпіандростерон збільшило відсоток поверхневих клітин і зменшило кількість парабазальних клітин у вагінальному епітелії, знизило рН піхви та зменшило сексуальний біль. Під час гінекологічного огляду було зафіксовано покращення вагінального виділення, товщину епітелію та колір порівняно з плацебо. Як багатообіцяюча нова терапія, необхідні додаткові дослідження для оцінки тривалої ефективності та безпеки дегідроєпіандростерону [26].

Лазерна терапія. Останнім часом використання лазерного лікування стало інноваційним варіантом лікування ССМ. У 2014 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) схвалило використання фракційної мікроабляційної лазерної терапії вуглекислим газом для сечостатевої хірургії. При певних параметрах діода лазерна терапія стимулює покращення кровообігу; поліпшує зберігання глікогену, колагену та виробництва позаклітинного матриксу; а також клітинну проліферацію для збільшення товщини плоского епітелію з утворенням нових сосочків, таким чином підвищуючи життєздатність вагінального епітелію [27,28]. Одне дослідження показало, що зменшення вагінальної сухості, свербіжу, дизурії та диспареунії зберігалося на 12-му тижні спостереження після терапії. Це дослідження включало 50 жінок і 84% з них залишились задоволеними після лазерного лікування [29].

Лазерна терапія також вивчається для лікування вульвовагінальних симптомів. Пілотні дослідження виявили, що лікування вагінальним ербієвим лазером значно покращує сухість піхви та диспареунію протягом 24 тижнів після лікування [30]. Вивільняються точні імпульси для підвищення температури вагінальної тканини, стимулюючи ремоделювання колагену у внутрішньому отворі та вагінальному каналі. При чому термічна обробка лазером не викликає побічних ефектів в епідермісі, нервах, кровоносних судинах [31].

Електронна мікроскопія, виконана Salvatore та ін. [32] демонструє ендоплазматичний ретикулум попереднього лікування з порожніми криптами, які потім заповнюються колагеновими фібрилами після лазерної стимуляції (рис.1.1).

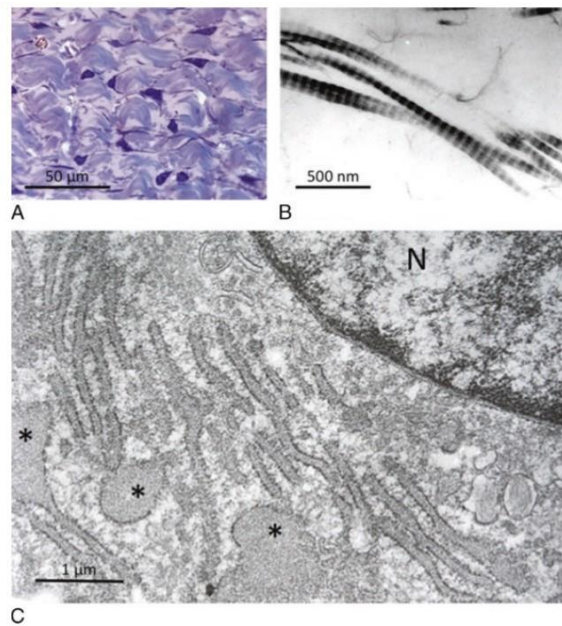


Рисунок 1.1 – Електронна мікроскопія лікування ендоплазматичного ретикулуму: А-фібробласти, оточені позаклітинним матриксом: компактні пучки колагенових волокон добре відрізняються від основного матриксу (світлова мікроскопія, фарбування толуїдиновим синім); В-електронна мікроскопія з великим збільшенням колагенових мікрофібрил із характерними смугами, тісно пов'язаними з дуже тонкими філаментами, що представляють молекулярні компоненти в процесі агрегації з утворенням зрілих мікрофібрил (фібрилогенез); С - частина фібробласта під електронним мікроскопом; N - ядро; * - розширені везикули.

Патологічні дослідження до та після лікування демонструють пишну повторну епітелізацію слизової оболонки піхви, насиченої глікогеном, пофарбованим гематоксиліном та еозином. Атрофічний постменопаузальний

вагінальний епітелій відновлюється до пременопаузального стану з поверненням захисних лактобактерій і, подібно до ефектів вагінального естрогену, диспареунія та інші симптоми ССМ покращуються (рис.1.2) [32].

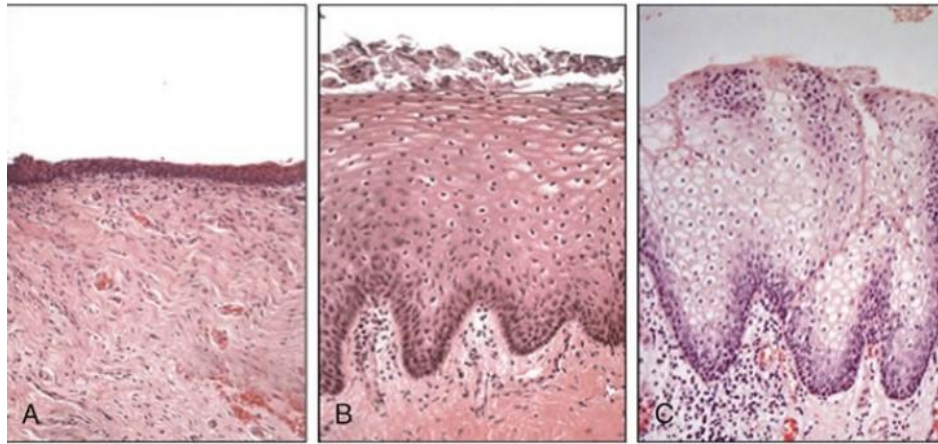


Рисунок 1.2 – Морфологічні дані з клінічної практики: А- атрофічна слизова оболонка піхви перед лікуванням фракційним CO₂-лазером; В - слизова оболонка піхви тієї ж людини через 2 місяці після лікування (новоутворена сполучну тканину lamina propria з багатими судинами, сосочками, товстий багатошаровий плоский епітелій і поверхневі клітини, які зазвичай відпадають); С- нормальна слизова оболонка піхви жінки фертильного віку (для порівняння)

Мастила, лубріканти. Існують певні протипоказання до застосування системної/місцевої гормональної терапії. Також деякі жінки не бажають використовувати вагінальний естроген з міркувань безпеки. Таким жінкам часто рекомендують особисті зволожуючі засоби та лубриканти. Лубриканти можуть полегшити вагінальну сухість і дискомфорт під час статевої активності, забезпечуючи короточасне полегшення від вагінальної сухості та диспареунії.

Вагінальні зволожуючі засоби призначені для щоденного використання, полегшують вагінальну сухість, забезпечують комфорт і довгострокову користь. Вагінальні зволожуючі креми класифікуються як медичні пристрої і мають бути присутніми в організмі більше 60 хвилин, але одноразове застосування не повинно тривати довше 30 днів. Мастила можуть класифікуватися або не класифікуватися як медичні пристрої, залежно від їх індивідуальних особливостей.

У жінок з раком молочної залози основні побічні ефекти лікування, такі як вазомоторні симптоми та порушення статевої функції, пов'язані з передчасною менопаузою внаслідок хіміотерапії та/або антигормональної терапії. Наприклад, лікування інгібіторами ароматази пов'язане з вагінальною сухістю та атрофією, які часто супроводжуються болісним статевим актом і зниженням лібідо. Застосування гормонів (місцевих або системних естрогенів) становить потенційний ризик для пацієнтів з естрогензалежним раком молочної залози, включно з тими, хто отримує антиестрогенну ад'ювантну терапію. Тому рекомендована терапія першої лінії для вагінальної сухості та диспареунії, як правило, негормональні методи лікування, такі як мастила, зволожуючі креми, супозиторії, вагінальні гелі і т.д.

Основна відмінність між вагінальними зволожувачами та лубрикантами полягає в їх призначенні. Лубриканти діють швидко, забезпечуючи короткочасне полегшення вагінальної сухості та пов'язаного з нею болю саме під час статевого акту.

Вагінальні зволожувачі регідратують суху слизову тканину, вбираються шкірою та прилипають до слизової оболонки піхви, таким чином імітуючи природні вагінальні виділення. Вагінальні зволожуючі креми призначені для негормонального полегшення вагінальної сухості, атрофічного вагініту, вагінальної атрофії та застосовуються регулярно, від кожного дня до одного разу на 2–3 дні. Частота їх застосування прямо пропорційна тяжкості атрофії (чим сильніша атрофія, тим частіше нанесення), а їх дія більш довготривала, ніж у лубрикантів, і триває 2–3 дні. Вагінальні зволожувачі забезпечують тривале полегшення, змінюючи вміст рідини в ендотелії та знижуючи вагінальний рН.

Вагінальні зволожувачі призначені для зволоження слизової оболонки, тому більшість із них містять воду. Щоб вода прилипала до слизової, вони також містять або рослинні, або синтетичні полімери. Крім того, вони мають широкий спектр інших допоміжних речовин для забезпечення належної в'язкості, буферизації рН і саме ці додаткові інгредієнти (і деякі синтетичні полімери) впливатимуть на рН та осмолальність зволожувача. ВООЗ рекомендує, щоб

осмоляльність індивідуального мастила не перевищувала 380 мОсм/кг, щоб мінімізувати будь-який ризик пошкодження епітелію; однак, оскільки більшість комерційно доступних препаратів значно перевищує це значення, верхня межа 1200 мОсм/кг загалом вважається прийнятною на практиці. У здорових людей нормальний вагінальний діапазон рН становлять 3,8–4. Зволожуючі креми, супозиторії, мастила мають відповідати цьому рН [33]. Роздивимося детальніше активні діючі речовини, які входять в креми, мастила, супозиторії для лікування ССМ.

Вітамін D. Бере участь у регуляції розвитку та диференціації клітин, особливо в тканині багатошарового епітелію піхви, і може збільшити дозрівання вагінальних клітин, впливаючи на рецептори вітаміну D у піхві [34]. Згідно з результатами досліджень Вітамін D стимулював проліферацію вагінального епітелію шляхом активації p-RhoA та Ezrin через рецептор вітаміну D (VDR). Він позитивно регулює міжклітинне з'єднання шляхом посилення VDR/pRhoA/p-Ezrin шляху. Це перше дослідження, яке підтверджує взаємозв'язок експресії білків RhoA та Ezrin у вагінальній тканині (рис.1.3) [35].

Імуногістохімія демонструє експресію та загальну кількість p-RhoA та p-Ezrin у кожному зазначеному зразку вагінальної тканини (PRE; PAV-атрофічна вагіна в постменопаузі; PON). Експресія записується як її відсутність (none), слабка (weak), помірна (moderate) або сильна (strong).

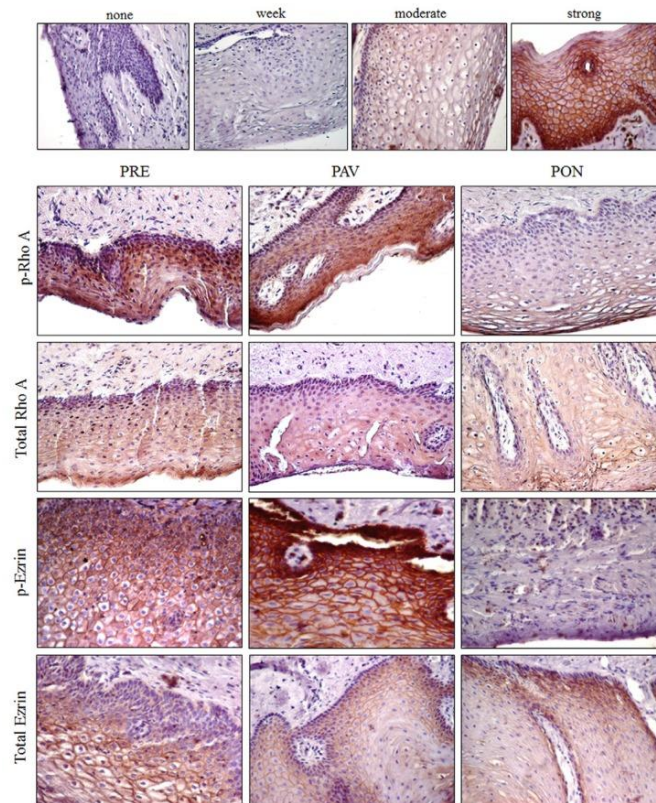


Рисунок 1.3 – Експресія p-RhoA і p-Ezrin в епітелії піхви

Вітамін Е. Вітамін Е також має протизапальну та антиоксидантну роль і має загоювальні властивості, може бути ефективним у зменшенні симптомів вагінальної атрофії. Дослідження показали, що він бере участь у метаболізмі всіх клітин і запобігає деградації тканин через окислювачі [36].

Є твердження, що місцеве введення вітаміну Е має регенеративну дію, покращує статевий акт, і може зменшити диспареунію шляхом загоєння атрофії рани. Застосування вітаміну Е як мастила рекомендується для лікування атрофії піхви, як альтернатива місцевій естрогенній терапії. Він не викликає миттєвих змін у нижніх відділах репродуктивної системи, але його тривале застосування у високих дозах може полегшити 50% вікових вульвовагінальних захворювань.

У одному з досліджень пацієнти, які отримували вагінальні супозиторії вітаміну Е (містили 100 МО вітаміну Е з твердою жировою основою Witepsol W35), показали значне збільшення середніх показників лібідо після лікування порівняно з вихідним рівнем. Як ми обговорювали раніше, вагінальний вітамін Е може призвести до покращення лабораторних показників вагінальної атрофії

(ВМІ та вагінального рН), які можна порівняти з ефектами місцевого естрогену в довгостроковій перспективі.

Крім того, було повідомлено про зменшення тазового болю у пацієнтів, які страждають на первинну дисменорею, після перорального прийому вітаміну Е. Завдяки своїм антиоксидантним ефектам вітамін Е може пригнічувати ліпооксигеназу та циклооксигеназу, запобігати окисленню ненасичених жирних кислот і згодом пригнічувати утворення простагландинів. Це також може підвищити толерантність до болю та зменшити біль за рахунок збільшення внутрішньої секреції опіоїдів [37].

Проаналізувавши висновки ще одного клінічного дослідження, в якому порівнювали комбінований вагінальний крем з вітамінами D і E з вагінальним гормональним кремом (містив кон'югований естроген) можемо припустити, що комбінований крем з вітамінами D і E є перспективною альтернативою вагінальним естрогенам для полегшення симптомів ССМ у жінок, особливо тих, які не можуть використовувати гормональну терапію або мають невелику сумісність з цією терапією [38].

Гіалуронова кислота. Вагінальна гіалуронова кислота — це безбарвний гель, який містить похідну гіалуронової кислоти, яка вивільняє молекули води в тканини, таким чином зменшуючи сухість піхви, не подразнюючи слизову оболонку піхви. Наразі FDA регулює продукти з гіалуроновою кислотою як медичні пристрої.

Декілька досліджень показали, що гіалуронова кислота може бути корисною для лікування ССМ [5]. Проаналізували одне з таких, де низькомолекулярна ГК в комбінації з вітамінами А і Е демонструє хороші показники при лікуванні тканин, пошкоджених променевою терапією при лікуванні раку шийки матки, і відіграє ключову роль на всіх етапах процесу загоєння [39].

1.4. Альтернатива естрогену — фітоестроген: застосування

Особливий інтерес для здоров'я людини представляє клас сполук, відомий як фітоестрогени, який включає кілька груп нестероїдних естрогенів, які широко поширені в царстві рослин. Зростає кількість доказів того, що споживання деяких цих рослин або їх молекул може бути додатковим ефективним інструментом для запобігання та лікування ряду дисфункцій і захворювань, пов'язаних зі старінням, психічними процесами, метаболізмом, злоякісною трансформацією, серцевосудинними захворюваннями та репродуктивною системою [40].

Фітоестрогени подібні за хімічною структурою на естроген ссавців, естрадіол, і зв'язуються з рецепторами естрогену альфа і бета з перевагою, для бета-рецептора естрогену [41]. Ці рецептори після зв'язування з лігандом здатні переходити з цитоплазми в ядро, зв'язувати та впливати на контрольні ділянки ДНК або малих РНК, що контролюють транскрипцію, а отже, на експресію специфічних генів. Крім того, стероїди здатні зв'язуватися з рецепторами клітинної поверхні, сприяти утворенню цитоплазматичних циклічних нуклеотидів і споріднених протеїнкіназ, які, у свою чергу, через фактори транскрипції контролюють експресію цільових генів [42, 43].

Таким чином, фітоестрогени можуть потенційно впливати на всі процеси, що регулюються естрогенами, включаючи індукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та інгібування ароматази. Рецептори естрогену присутні в різних тканинах — центральній нервовій системі (включаючи гіпоталамо-гіпофізарну вісь), статевих залозах, репродуктивному тракті, плаценті, молочній залозі, кістках, шлунково-кишковому тракті, легенях тощо. Це свідчить про те, що фітоестрогени можуть проявляти специфічні для тканин гормональні ефекти. Також можуть спостерігатися ефекти, специфічні для естрогенних рецепторів. Наприклад, рецептори естрогену альфа вважаються промоторами клітинної проліферації, тоді як бета-рецептори естрогену відповідають переважно за стимулювання клітинного апоптозу [44].

Фітоестрогени, крім здатності зв'язуватися з рецепторами естрогену, мають інші біологічні ефекти, які не опосередковані цими рецепторами – активація серотонінергічних рецепторів, рецепторів IGF-1, зв'язування вільних радикалів, що індукує метилювання ДНК і т. д. Ці здібності відповідають за антиоксидантну, антипроліферативну, антимуtagenну та антиангіогенну дію фітоестрогенів та їхню здатність зміцнювати здоров'я людини.

На підставі їх хімічної будови і по відношенню до закономірностей біосинтезу фітоестрогени можна розділити на халкони, флавоноїди (флаволи, флавоноли, флаванони, ізофлавоноїди), лігнани, стильбеноїди та інші класи. Особливу увагу слід приділяти ізофлавоноїдам, підгрупі флавоноїдів, яка включає серед інших хімічні групи ізофлавононів, ізофлаванонів, птерокарпанів і куместанів [40].

Вплив на жінок фітоестрогенів (ізофлавононів, лігнанів, куместанів різних ботанічних джерел) у період до та постменопаузи може запобігти симптомам менопаузи, спричиненим зниженням вироблення ендogenous естрогену – припливи, вазомоторні симптоми, атрофію піхви та ін., і не викликати негативних побічних ефектів. Помічено, що ці фітоестрогени впливають на здоров'я грудей і ендометрію [45]. Повідомляється, що соя та клопогон є найбільш перспективним джерелом фітоестрогенів, тоді як препарати ізофлавононів менш ефективні, ніж соєві продукти. Багато жінок у постменопаузі часто сприймають фітоестрогени в харчових добавках як більш безпечну альтернативу, ніж замісна гормональна терапія [46]. Крім того, на відміну від гормональної терапії, лігнани можуть не підвищувати ризик згортання крові у жінок у постменопаузі, тому такі добавки можуть служити варіантом лікування для пацієнтів, які мають протипоказання до гормональної терапії [40].

Доведено, що фітоестрогени ефективні для поліпшення урогенітальних симптомів, пов'язаних з менопаузою та вагінальними показниками ефективності, які вказують на ріст і поширення вагінальних колоній, таких як величина дозрівання та каріпікнотичні індекси, а також підвищення кислотності піхви [47, 48]. Також проаналізувавши пілотні дослідження [62], яке тривало 2 роки,

виявлено, що фітоестрогени не викликали стимуляцію ендометрію у жінок у постменопаузі. Зроблено висновок, що максимальний ризик стимуляції становить 35%.

Роздивимося деякі перспективні фітоестрогени з рослинної сировини, які позитивно себе показали в дослідженнях 2000-2020 рр.

Фенхель. Вплив вагінального крему з фенхелем на індекс статевої функції жінки та симптоми вагінальної атрофії, такі як сухість, печіння, свербіж, диспареунія та цитологічні показники вагінального епітелію, такі як вагінальний рН та вагінальний індекс дозрівання (MVI), був явно позитивним. Результати дослідження показали, що щоденне вживання насіння фенхелю значно покращило симптоми менопаузи у жінок у постменопаузі протягом 8 тижнів. Інше дослідження показало, що 12-тижневе лікування екстрактами спостерігало значне покращення урогенітальних доменів у групі високих доз (ромашка 1000 мг, фенхель 120 мг, шафран 60 мг) [47,49-52].

Пуерарія міріфіка (Pueraria mirifica). Вплив Pueraria Mirifica у вигляді вагінального гелю або таблеток для перорального застосування на урогенітальні симптоми менопаузи досліджувався у двох дослідженнях за участю 144 жінок у постменопаузі, і було визнано, що такі фітоестрогени можна використовувати як безпечний і нескладний підхід, щоб покращити ССМ [53,54].

Соя, конюшина червона, клопогон (цимицифугарацемоз). У дослідженні, в якому перевірявся вплив комбінації сої, червоної конюшини та цимицифугарацемози на 230 жінок у постменопаузі, наприкінці втручання було виявлено, що жінки були задоволені покращенням своїх урогенітальних симптомів порівняно з контрольною групою [55].

Ізофлавоони. До ізофлавонів відносять генистеїн, дайдзеїн, апігенін, кверцетин та інші речовини. Ексклюзивний вплив ізофлавону досліджували у дослідженнях симптомів урогенітальної атрофії менопаузи [56,57,58,59,60]. Втручання були у формі вагінального гелю, капсули та порошку окремо або в суміші з пробіотиками та порівнювалися з плацебо, естрогеном або акупунктурою. Всього було проведено втручання на 1000 жінок у постменопаузі,

і отримані дані показали, що різні форми цієї речовини можуть бути ефективними в лікуванні симптомів урогенітальної атрофії. Крім того, пробіотики покращили метаболізм ізофлавонів після 16 тижнів лікування, а ізофлавонови були менш залучені до поліпшення урогенітальних симптомів, ніж акупунктура. Однак, згідно з дослідженням 186 жінок під час дворічного спостереження, було помічено, що поєднання вагінального гелю та пероральної форми цієї речовини було б ефективним у покращенні симптомів урогенітальної атрофії так само, як і гормональна терапія.

Геністеїн. Є ізофлавоном (рис. 1.4), який зазвичай зустрічається як глюкозид геністин у соєвих бобах, який розщеплюється до аглікону бактеріальними β -глюкозидазами в кишечнику. Ця природна сполука на основі бензопірану широко відома як селективний ліганд $ER\beta$. У двох дослідженнях конкретна мета полягала в тому, щоб отримати певну кількість геністеїну окремо у формі вагінальних супозиторіїв або таблеток, які приймали загалом 271 жінка в постменопаузі з симптомами урогенітальної атрофії, і було помічено, що вагінальні супозиторії були більш ефективними для поліпшення цих симптомів [61].

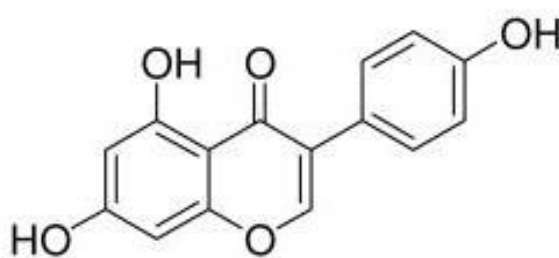


Рисунок 1.4 – Молекула ізофлавона геністеїну

Силімарин. Силімарин — це екстракт розторопші (*Silybum marianum*), що складається із суміші флавоноїдів і поліфенолів, таких як силібінін, ізосилібінін, силіхристин і силідіанін. Серед них силібінін (мал.1.10) [64], $ER\beta$ -селективний ліганд, є основним біологічно активним компонентом цього природного екстракту, і він наділений протираковими та протизапальними

властивостями. Миші самці, яких годували дієтою, збагаченою силімарином, спостерігали зниження прогресування колоректального раку та показали підвищення експресії ER β у слизовій оболонці кишківника, що свідчить про захисну роль, яку відіграє цей рецептор у цій агресивній пухлині. Крім того, комбінація силімарину з лігніном показала більш потужний синергічний ефект у пригніченні кишкового пухлиноутворення [63].

Ефекти силімарину показані при різних захворюваннях різних органів, таких як простата, легені, ЦНС, нирки, підшлункова залоза та шкіра.

Силімарин має, крім антифіброзної, імуномодуючої, протизапальної дії, також антиоксидантні властивості, поглинаючи вільні радикали та збільшуючи концентрацію глутатіону, тому його можна використовувати при лікуванні гепатиту та цирозу печінки та при отруєнні грибами.

Згідно з фармакологічними дослідженнями, силімарин був прийнятий як безпечний продукт рослинного походження, оскільки використання фізіологічних доз силімарину не є токсичним, якщо не застосовувати неправильні терапевтичні дози. Основними побічними ефектами, про які відомо є головні болі, гастроентерит і дерматологічні симптоми, серед яких шлунково-кишкові симптоми є найпоширенішими.

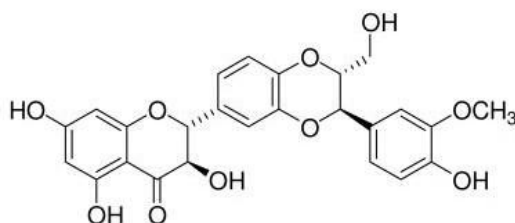


Рисунок 1.5 – Молекула силібініну

Механізм дії. Він проходить кишковопечінкову циркуляцію та переміщується з плазми в жовч, яка концентрується в гепатоцитах (рис. 1.6) [64].



Рисунок 1.6 – Механізм дії силімарину

Механізм дії силімарину:

- 1) Підвищення регенераційної здатності клітин печінки за рахунок посилення синтезу ДНК і РНК, оскільки силімарин має стероїдну структуру;
- 2) Зміна структури зовнішньої мембрани гепатоцита, що перешкоджає проникненню ксенобіотиків у клітину (отруєння мухомором – яскравий приклад такого механізму);
- 3) Поглинання вільних радикалів і збільшення клітинного вмісту глутатіону, що призводить до інгібування перекисного окислення ліпідів.

Протиракова дія. Було показано, що силімарин має антиангіогенні властивості при різних видах раку, що є одним із основних методів лікування раку. Крім того, попередні дослідження показали антиангіогенну активність силімарину та силібіну в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (HUVEC) залежно від дози за механізмом зниження секреції фактора росту судинного ендотелію (VEGF) і матричної металопротеїнази 2 (MMP2). Силімарин можна застосовувати як супутнє лікування з іншими хіміотерапевтичними засобами, тоді як силібін в основному корисний як гепатопротекторна речовина проти окисного стресу, спричиненого хіміотерапевтичними засобами. Силімарин пригнічує збільшення β -катеніну, що пригнічує проліферацію клітин гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). β -катенін є життєво важливим фактором комплексу клітинної адгезії. Стимулює фактор транскрипції Т-клітин і відіграє важливу роль у регуляції онкогенного процесу, а також антиапоптозну дію при різних онкологічних захворюваннях.

Естрогенна дія. В одному з досліджень естрогенна дія силімарину призводить до збільшення маси матки та висоти ендометрію, а також до гіпертрофії епітелію просвіту. Однак силімарин не мав естрогенного впливу на вісь гіпоталамо/гіпофіз (не впливав на рівні сироваткового ЛГ і ФСГ). Неконтрольована доза силімарину може підвищити ризик гіперплазії ендометрія [64].

Антимікробна дія. В одному з досліджень силібінін продемонстрував антибактеріальну активність проти грампозитивних бактерій *Bacillus subtilis* і *Staphylococcus epidermidis*. Результати інших досліджень вказують на синергічний ефект модифікації ліків, коли силімарин і силібінін поєднували з антибіотиками, особливо аміноглікозидами, проти різних штамів бактерій, які оцінювали, де силібінін мав антагоністичний ефект у поєднанні з імipенемом і гентаміцином проти *P. aeruginosa*. Вважається, що фенольні сполуки мають здатність утворювати комплекси з позаклітинними розчинними білками, які зв'язуються з клітинною стінкою бактерій. Результати дослідження вказали на антагоністичний ефект, коли силімарин і силібінін комбінували з ністатином проти дріжджів *C. albicans*, *C. tropicalis* і *C. krusei*. Цей результат був зумовлений структурою клітини грибів, головним чином хітиною клітинною стінкою цих мікроорганізмів, яка, очевидно, впливає на дію протигрибкових агентів і лікарсько-модифікуючу активність природних продуктів. Однак необхідні нові дослідження, щоб визначити, як це відбувається [65].

Розглянуто вплив фітоестрогенів на сечостатеву систему симптомів у жінок у постменопаузі і, як наслідок, впливаючи на їхнє статеве життя, а також зниження якості їхнього життя обраний для вивчення та аналізу результатів досліджень проведені в цій галузі на основі систематичного дослідження. Результати свідчать про те, що лікування різними фітоестрогенами покращило показники, які вказують на урогенітальну атрофію, і підвищило сексуальну активність жінки після лікування [61]. На фармацевтичному ринку існує багато препаратів з фітоестрогенами. Загалом вони поділені на 2 групи: препарати з

аналогами справжніх естрогенів (з сої, люцерни, конюшини); препарати з екстрактом цимифуги.

1.5. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування ССМ

Був проведений огляд вітчизняного ринку препаратів для профілактики та лікування симптомів менопаузи та ССМ. Здійснювався аналіз ЛЗ для ЗГТ, показаних при дефіциті гормонів при клімаксі, атрофії слизової оболонки нижніх відділів сечостатевого тракту та ін.

На підставі даних Державного експертного центру МОЗ України та Компендіуму ЛЗ України, відповідно до АТХ-класифікації на фармацевтичному ринку представлені засоби, що належать до групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони». Група G складається з підгруп G01 “Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології”, G02 “Інші гінекологічні засоби”, G03 “Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери”. Підгрупа G03 “Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери» в свою чергу підрозділяється на підкатегорії: G03F “Комбіновані препарати, що містять гестагени та естрогени”, G03C “Естрогени”. Прикладами таких препаратів є препарати групи G03F А-гестагени та естрогени, комбінації та препарати групи G03C А - прості препарати природних та напівсинтетичних естрогенів (табл.1.12) [66, 67].

Крім того, для лікування та профілактики клімаксу використовують комплексні гомеопатичні препарати, медичні вироби, дієтичні добавки. Одні з них застосовують місцево (креми, гелі, вагінальні таблетки, супозиторії), внутрішньо (таблетки, капсули), трансдермально (пластирі).

Таблиця 1.7 – Приклад ЛЗ групи G-засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони

Назва	МНН	Форма випуску	Склад	Фармакотерапевтична група	Код АТХ	Країна-виробник
1	2	3	4	5	6	7
Анжелік	Drospirenone and estrogen	таблетки	естрадіолу 1,0 мг і дроспіренон 2,0 мг	Гормони статевих залоз. Естроген-гестагенні комбінації.	G03FA17	Німеччина
Клімедикс	Drospirenone and estrogen	таблетки	2,0 мг дроспіренону та 1,0 мг естрадіолу	Гормони статевих залоз. Естрогенгестагенні комбінації.	G03FA17	Угорщина
Клімонорм	Levonorgestrel and estrogen	таблетки	2 мг естрадіолу валерату, 2 мг естрадіолу валерату та 0,15 мг левоноргестрелу	Гормони статевих залоз. Комбіновані препарати, що містять естрогени та гестагени.	G03FB09	Франція
Фемостон/конті/конті міні	Comb drug	таблетки	естрадіолу гемігідрату, дидрогестерон	Комбіновані препарати, які містять прогестагени і естрогени для послідовного застосування. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Дидрогестерон та естроген.	G03FB08, G03FA14	Нідерланди
Клімен	Comb drug	таблетки	2 мг естрадіолу валерату, 2 мг естрадіолу валерату та 1 мг ципротерону ацетату	Гормони статевих залоз. Естроген-гестагенні комбінації.	G03CA53	Франція
Овестин	Estriol	крем вагінальний	естріолу 1 мг	Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Прості препарати природних і напівсинтетичних естрогенів.	G03CA04	Німеччина
Овестин	Estriol	супозиторії вагінальні	естріолу 0,5 мг	Природні та напівсинтетичні естрогени. Естріол	G03CA04	Франція

Продовження таблиці 1.7

1	2	3	4	5	6	7
Бліссел	Estriol	гель вагінальний	50 мкг естріолу	Природні та напівсинтетичні естрогени. Естріол.	G03CA04	Іспанія
Прогінова	Estradiol	таблетки	2 мг естрадіолу валерату	Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Естрогени.	G03CA03	Франція
Лензетто	Estradiol	спрей трансдермальний	естрадіолу 1,53 мг	Прості природні і напівсинтетичні естрогени. Естрадіол.	G03CA03	Румунія
Естрамон-50	Estradiol	пластир трансдермальний	естрадіолу 4 мг	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої сфери.	G03CA03	Німеччина
Дивігель	Estradiol	гель	0,5 мг або 1 мг естрадіолу	Прості препарати природних і напівсинтетичних естрогенів. Естрадіол.	G03CA03	Фінляндія
Колпотрофін	Promestriene	крем вагінальний	проместрину 10 мг	Прості препарати природних і напівсинтетичних естрогенів.	G03CA09	Франція
Еспатибол	Tibolone	таблетки	тиболону 2,5мг	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Естрогени.	G03CX01	Німеччина

В процесі аналізу ринку ЛЗ було виявлено, що майже всі лікарські препарати для ЗГТ при клімаксі імпортного виробника. Імпортні гормональні ЛП надходять з 8 країн: Німеччина, Франція, Фінляндія, Іспанія, Румунія, Нідерланди, Угорщина.

До інших гінекологічних засобів (G02) для застосування при клімаксі відноситься підгрупа G02C X-інші засоби, що застосовуються в гінекології (наприклад, G02C X04 кореневища циміцифуги). Приклади ЛП: Сімідона Уно, Сімідона Форте (Швейцарія), Клімадинон таблетки, Клімадинон краплі (Німеччина), Вагікаль супозиторії вагінальні (G02C C) (Польща).

Вагомий відсоток асортименту складають комплексні гомеопатичні лікарські засоби: Гунафем краплі (Італія), Клімаксан гомеопатичний таблетки (Литва), КлімактХеель таблетки (Німеччина), Клімактогран гранули (Україна), Клімактоплан таблетки (Німеччина), Ременс краплі, Ременс таблетки (Австрія), Матромакс розчин оральний (Україна), Нерво-Хеель таблетки (Німеччина), Оваріум-комполітум р-н для ін'єкцій (Німеччина), Хомвіо-нервін таблетки (Німеччина).

Серед усіх комплексних гомеопатичних лікарських засобів, засоби для лікування симптомів менопаузи складають 6%. Серед них найбільшим імпортером є Німеччина (45,45%).

Були проаналізовані сайти «Таблетки.уа» та Компедіум ЛЗ України : медичні вироби [67, 68].

Широкий вибір на ринку медичних виробів саме лубрикантів (гелей), супозиторіїв для усунення сухості піхви при ССМ. Приклади лубрикантів: Аб'юфен делікат (Іспанія), Гінодек (Україна), Гелік (Австрія), Ревітакса гель (Греція), Лактагель (Фінляндія), Клімона (Україна), Інтінова (Індія), Доменорм (Україна), Сіжин гель (Україна), СилМед (Італія), Вагісан (Хорватія), Лактофем (Німеччина), Гідрофемін плюс (Угорщина). Серед наведених медичних виробів 30,7% становлять вітчизняного виробника. В складі активних діючих речовин гіалуронова кислота зустрічається у 61,5% виробників, молочна кислота-61,5%, вітамін Е (альфа токоферолу ацетат) - 23%, фітоестрогени -15,3%.

Великим попитом користуються медичні вироби в формі вагінальних супозиторіїв/ глобулі, песарії. Серед них супозиторії: Ревітакса (Греція), Цикатридина (Італія), Лактофем (Німеччина), Продексин (Німеччина), Верікса (Україна), Неопробіо (Польща), Дефібра (Боснія і Герцеговина), Гіаль-Мено (Боснія і Герцеговина), Гінклор (Італія), Гіаль-Ероз (Боснія і Герцеговина), Феміріл (Україна), Гінобест (Україна), Еутілія Ель (Італія), Вагіфлорин (Україна), Камоджин (Італія). Серед наведених медичних виробів 26,6% становить вітчизняного виробника.

В складі активних діючих речовин гіалуронова кислота (натрієва сіль, гіалуронідаза) зустрічається у 73,3% виробників, молочна кислота - 33,33%, вітамін Е (альфа токоферолу ацетат) - 20%, фітоестрогени - 6%, декспантенол і хлоргексидин – по 6%, вітамін Д (холекальциферол) - 0%. Глобулі: Гіалотім (Польща), Мератин захист (Польща).

На ринку України також великий асортимент дієтичних добавок, БАДів для симптоматичного лікування клімактеричного і сечостатевого синдромів. Приклад: Променсил Менопауз (Італія), Менопейс, Менопейс Найт, Менопейс плюс (Швейцарія) тощо.

Висновки до розділу 1

На основі огляду літературних джерел встановлено, що клімактерій — це період фізіологічного переходу в житті жінки, який зумовлений гормональними змінами і супроводжується різноманітними симптомами. Нажаль, статистика в Україні показує, що кожна 4-та жінка досягне клімаксу до 45-ти років. На вітчизняному ринку недостатня кількість препаратів для полегшення клімактеричних симптомів, в основному переважають іноземні виробники. Згідно наведеним даним, існує необхідність розробки ЛП в різних формах, особливо для місцевого лікування сечостатевого синдрому менопаузи. Наразі це актуальне питання, вирішення якого збереже працездатність і забезпечить належну якість життя для жінок.

Досліджено та проаналізовано стадії старіння репродуктивної системи, детально ознайомилися з трьома широкими стадіями (також існує 10 специфічних стадій). Встановили, що різноманітність симптомів клімактеричного синдрому зумовлена наявністю естрогенових рецепторів у різних органах і системах.

Проаналізовано літературні джерела щодо сечостатевого синдрому менопаузи. Встановили, що ССМ — це сукупність симптомів і ознак (зовнішні статеві та урологічні), пов'язаних із зниженням рівня статевих стероїдів. Роздивилися етіологію і патогенез синдрому. З багатьох опитувань дізнались, що найбільш неприємним симптомом для жінок є сухість, подразнення/свербіж піхви та вульви, дизурія. Але незважаючи на доступність багатьох типів лікування, жінки залишаються не задоволені своїм вибором різноманітних засобів. Це підтверджує необхідність розробки нових засобів для місцевого лікування ССМ.

Досліджено, що існує менопаузальна гормональна терапія (МГТ) (системна, місцева) та негормональна. Встановили ряд протипоказань до МГТ, один з яких естроген-чутливий рак молочної залози чи ендометрію в анамнезі. Для такого відсотка жінок є інші варіанти лікування: пероральний - SERM,

синтетичні стероїди (тиболон); інтравагінально - дегідроепіандростерон, місцеві зволожувачі(з вітаміном Е,Д, гіалуроновою кислотою), лазерна терапія.

Встановлено, що фітоестрогени подібні за хімічною структурою на естроген ссавців, естрадіол, і зв'язуються з рецепторами естрогену альфа і бета. Відповідно, фітоестрогени ефективні для поліпшення урогенітальних симптомів, пов'язаних з менопаузою. Найперспективніша ЛРС: фенхель, розторопша (силімарин), соя, конюшина.

Проведений аналіз ринку ЛЗ, медичних виробів, БАДів для лікування менопаузи та її симптомів. Згідно аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів, сайтів «Таблетки.ua», Компедіуму ЛЗ України, встановили, що медичних виробів вітчизняного виробництва існує достатня кількість, що не можна сказати про лікарські засоби (для ЗГТ) - майже всі іноземного виробника. Для місцевого лікування ССМ на ринку представлені загалом медичні вироби (гелі, супозиторії вагінальні). Це підтверджує необхідність розробки лікарських препаратів інтравагінального введення для лікування сухості піхви і інших симптомів.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір концепції дослідження

Прояви сечостатевого синдрому менопаузи, якщо не проводити лікування, прогресують, мають тенденцію до посилення і майже ніколи не зникають спонтанно. Сьогодні існують рекомендації щодо застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) для усунення симптомів, зокрема для тимчасового зникнення тяжких вазомоторних симптомів, але у групі жінок високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень рослинні препарати як безпечна альтернатива МГТ заслуговують на окрему увагу [74]. Отже, як альтернатива менопаузальній гормональній терапії розглядається можливість призначення рослинної терапії [75].

Дані доказової медицини свідчать на користь вибору лікування рослинними препаратами. Так, щодо впливу рослинних препаратів на епітеліальні клітини піхви (ЕКП) за базами даних MEDLINE (1966 – серпень 2017), Scopus (1990 – серпень 2017) та Cochrane Library (Cochrane Trials Central Register of Controlled, 2014) вивчено взаємозв'язок між менопаузальними проявами ССМ та дією олії примули, звіробою, кигнюка, червоної конюшини, олій авокадо та сої, кореневища циміцифуги, солодки червоної, женьшеню, насіння льону, олії примули вечірньої, ямсу, шавлії лікарської, гіалуронової кислоти [74-76]. Ефективність рослинних препаратів у лікуванні проявів ССМ пов'язують з їхньою фітоестрогенною дією.

Негормональний препарат повинен діяти як зволожувач, мастило, а також посилювач та прискорювач відновлення атрофованої або пошкодженої слизової оболонки піхви.

Методологія розробки раціонального складу та технології препарату залежить від обраної лікарської форми. В медичній практиці більшості країн супрзиторії мають широке застосування, що пояснюється позитивними

властивостями та відсутністю побічних дій, які властиві пероральним та ін'єкційними препаратами.

До складу супозиторіїв входять лікарські речовини майже усіх фармакологічних груп з різноманітними фізико-хімічними властивостями.

За дисперсологічною класифікацією вагінальні супозиторії — дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища (супозиторної основи) і дисперсної фази (лікарських речовин у твердому чи рідкому стані — розчини, емульсії, суспензії або комбінація систем), які рівномірно розподілені в дисперсійному середовищі та призначені в основному для місцевої дії [77].

Активні інгредієнти лікарської форми для вагінального застосування у вигляді супозиторіїв, що розробляються — це комбінація природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулюючими властивостями, можуть використовуватись для швидкого відновлення слизової оболонки піхви [78].

У якості активних компонентів обираємо ресвератрол (протизапальний та антиоксидантний ефект) та олійний екстракт розторопші (силімарин) (антиоксидантна, імуномодуюча, протипухлинна дії).

Ресвератрол — потужний поліфенол, який сприяє активації білків сіртуїнів, що відіграють важливу роль у метаболічних реакціях і є молекулярною основою процесу старіння, має виражену антиоксидантну дію, що запобігає віковому окисненню організму.

Ресвератрол — фітоалексин, який у природних умовах виробляється у червоному винограді, чорниці, арахісі, шовковиці. Найновіші біотехнології дозволяють виділяти ресвератрол із рослинної сировини без використання будь-яких токсичних реагентів, завдяки чому забезпечується його абсолютна безпека та відсутність побічної дії. Ресвератрол також може бути отриманий за допомогою хімічного синтезу.

Ресвератрол як фітоалексин є рослинним гормоном з естрогеноподібною дією через його структурну подібність з діетилстилбестролом. Завдяки цьому ресвератрол може зв'язуватися з рецептором естрогену, активуючи

транскрипцію естрогензалежних генів [79]. Доведено, що у високих концентраціях ресвератрол є агоністом естрадіолу та ефективно знижує рівень холестерину сироватки крові. В експерименті з фолікулами щурів виявлено, що ресвератрол здатний затримувати настання клімаксу [80].

Фітоестрогенна активність ресвератролу обумовлює його позитивний ефект при остеопорозі, пов'язаному з менопаузою. Цей поліфенол одночасно знижує кількість адипоцитів і збільшує кількість остеобластів у кістковій тканині, стимулюючи остеогенез.

Ресвератрол знижує ризик розвитку вікових хвороб, нейродегенеративних процесів, пригнічує процеси окиснення та нейтралізує дію вільних радикалів, реакції з якими в організмі можуть призвести до розвитку новоутворень та інших захворювань. Завдяки потужним антиоксидантним властивостям ресвератрол нормалізує рівень ліпідів у крові, позитивно впливає на синтез колагену, підтримує еластичність шкіри, запобігає передчасному старінню, гальмує розвиток та прогресування остеопорозу в жінок у клімактеричний та постклімактеричний період [81].

Ресвератрол, як і інші фітоестрогени, можна застосовувати топічно (місцево), оскільки він здатний інгібувати фермент 5-альфа-редуктазу. У цьому випадку ресвератрол бажано поєднувати з іншими фітоестрогенами.

Силімарин — природна композиція біологічно активних речовин, що міститься в плодах розторопші плямистої (*Fructus Silybi Mariae*) і складається з семи флаволігнанів, одного флавоноїду (сукупно близько 83%) та додаткових поліфенолів та жирних кислот (сукупно близько 17%).

Основними компонентами силімарину, що формують близько 83% його природного складу, прийнято вважати силібін А, силібін В, ізосилібін А, ізосилібін В, силікрістін, ізосиликрістин, силідіанін, таксифолін [82].

Силімарин має ряд основних ефектів: мембраностабілізуючий, антиоксидантний, метаболічний, протизапальний, дезінтоксикаційний, регенеративний, антифібротичний, цитопротекторний; крім того має імуномодулюючу, протиракову дію; завдяки флавоноїдам регулює транспорт

біологічних рідин на тканинному рівні; прискорює регенерацію пошкоджених клітин; позитивно впливає на рецепторний апарат, запобігаючи негативному впливу на нього токсинів; знижує окислення жирів та жироподібних речовин на мембранному рівні; стабілізує ліпідний обмін; нормалізує біохімічні показники; використовується для боротьби з депресією (замінник омега-3).

Силімарин має здатність *in vivo* вступати в оборотні окислювально-відновлювальні реакції фенол – семіхінон – хінон, у яких короткоживучий семіхіноновий радикал виступає як «пастка» вільних радикалів. Під його дією знижується утворення малонового діальдегіду — маркера оксидативного стресу, а також запобігає дії фактора некрозу пухлини α на активацію реактивних форм кисню, що також призводить до переривання процесу перекисного окислення ліпідів, запобігає пошкодженню клітинних мембран.

Неантиоксидантним механізмом протизапальної дії силімарина є його здатність інгібувати ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти з придушенням синтезу активних медіаторів запалення, особливо лейкотрієнів B₄ у купферівських клітинах.

Силімарин стабілізує мітохондріальні мембрани, знижуючи сприйнятливості клітин до деяких патогенних впливів. Блокада фосфодієстерази під дією флавоноїдів розторопші сприяє уповільненню розпаду цАМФ і, як наслідок, зниження вмісту кальцію всередині клітин, пригнічення кальцій залежного процесу активації фосфоліпаз.

У силімарину була виявлена здатність пригнічувати неконтрольовану проліферацію пухлинних клітин (зокрема молочних залоз). Така дія може бути обумовлена придушенням активації ядерного фактора, рецепторів до трансформуючого фактора росту, блокадою секреції пухлинними клітинами судинного ендотеліального фактора росту [83].

Також універсальним протектором клітинних мембран від окисного ушкодження є вітамін Е. Він займає таке становище в мембрані, яке перешкоджає утворенню гідрофобних комплексів. Це захищає біомембрани від їхньої перекисної деструкції. Антиоксидантні властивості токоферолу

обумовлені також здатністю рухомого гідроксилу хроманового ядра його молекули безпосередньо взаємодіяти з вільними радикалами кисню (O_2 , HO , HO_2). Мембраностабілізуюча дія вітаміну проявляється і в його властивості захищати від окислення SH-групи мембранних білків. Його антиоксидантна дія полягає також у здатності захищати від окислення подвійні зв'язки в молекулах каротину та вітаміну А. Токоферол є не лише антиоксидантом, а й антигіпоксантом, що пояснюється його здатністю стабілізувати мітохондріальну мембрану та економити споживання кисню клітинами. Слід зазначити, що з усіх клітинних органел мітохондрії найбільш чутливі до пошкодження. Внаслідок мембраностабілізуючого ефекту вітаміну Е в мітохондріях збільшується сполученість окисного фосфорилування, утворення АТФ та кератинфосфату. Важливо також відзначити, що вітамін Е контролює біосинтез убихинона – компонента дихального ланцюга та головного антиоксиданту мітохондрій [84].

Вітамін Е у складі засобу сприяє відновленню трофіки тканин піхви, нормалізує рН та чинить антиоксидантну дію. Ефективним є вагінальне застосування саме високих доз вітаміну Е – щонайменше 100 мг. У цьому випадку вітамін Е зумовлює поліпшення відновлення клітин та зменшення симптомів диспареунії і може бути рекомендований як альтернатива місцевому естрогену при протипоказаннях або відмові пацієнтки від вживання гормональних препаратів [75].

Певний інтерес представляє вітамін D3, який відіграє центральну роль у багатьох процесах організму та є надзвичайно важливим для жінок у період, що передує та під час менопаузи. Холекальциферол стимулює синтез жіночих і чоловічих статевих гормонів (естрогену, прогестерону, тестостерону), володіє плейотропними властивостями, включаючи антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу. Вітамін D3 у складі вагінальних супозиторіїв має системну імунотропну дію за рахунок зниження кількості нейтрофілів, відновлення поглинальної та НСТ-редуючої активності нейтрофілів, зниження кількості лімфоцитів, антиоксидантної дії шляхом зниження вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів та продуктів окисної модифікації білків. Вважаємо, що

системні імунотропні ефекти вітаміну D3 у складі супозиторіїв при ССМ будуть обумовлені його локальною протекторною дією в осередку пошкодження урогенітального епітелію.

Ефективність рослинних препаратів у лікуванні проявів ССМ пов'язують з їхньою фітоестрогенною дією [75]. Комбіноване використання рослинних біологічно активних речовин може дати позитивний результат у терапії сечостатевого синдрому менопаузи, оскільки комплекс флаволігнанів, флавоноїдів і поліфенолів у поєднанні із загоюючою дією вітаміна Е та імунотропним ефектом вітаміну D3 здійснить комплексний вплив на ділянки слизової оболонки, збільшуючи при цьому мікроциркуляцію та тонус у судинній стінці, що сприятиме відновленню урогенітального епітелію і полегшенню симптомів ССМ.

2.2. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів як об'єктів досліджень

Ресвератрол (транс-3,5,4'-тригідроксістильбен 3,4',5-стілбентріол транс-ресвератрол (Е)-5-(р-гідростіріл) резорсінол) — відноситься до групи поліфенолів; фітоалексин, різновид фітонцилів, низькомолекулярна антибіотична речовина вищих рослин. Ресвератрол існує у вигляді *cis*- та *trans*-стереоізомеру (рис. 2.1). У природі найчастіше зустрічається у вигляді глікозидованих форм. Рідше зустрічаються птеростильбени, що містять 1-2 метилові групи; *trans*-ресвератрол-3-сульфат, що містить сульфатну групу.

INCI: Resveratrol.

CAS: 501-36-0.

Молекулярна формула: $C_{14}H_{12}O_3$.

Молярна маса: 228,25 г/мол.

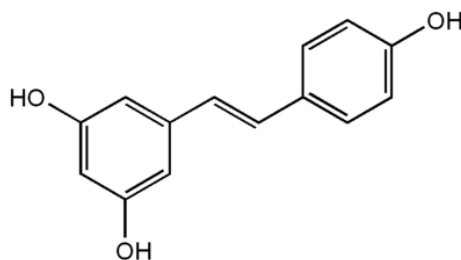


Рисунок 2.1 – Структурна формула ресвератрола

Зовнішній вигляд: кремово-білий порошок без смаку та запаху.

Активної речовини: 98,36%

Ефективність: має високу активність, ефективний у продукті при дозуванні 0,1 - 1%

Термостабільність: можна застосовувати у гарячих та холодних рецептурах на будь-якій стадії приготування продукту.

Стабільність: стабільний у всіх розчинах при рН <8.

Розчинність: в етанолі та інших органічних розчинниках; в оліях та в міцелоутворювальних емульсіях; у воді розчинний слабо (близько 30 мг/л) за рахунок низької молекулярної маси та розчинності в оліях, ресвератрол легко засвоюється в ліпідному шарі, що дозволяє проникати у глибокі шари шкіри.

Введення: 0,1 - 5,0 %.

Зберігання: у сухому прохолодному місці [79].

Для виділення ресвератролу та порівняльного аналізу його вмісту використовуються, як правило, рослинні джерела та виноробна продукція. Крім ідентифікації стилбенів у джерелах природного походження, хроматографічні методи активно використовуються для вивчення біодоступності та фармакокінетики ресвератролу в організмі тварин та людини.

Використання. Ресвератрол рекомендується в якості додаткового джерела поліфенольних сполук з метою нормалізації метаболічних процесів і відновлення, для уповільнення процесів старіння. Антиоксидантні властивості ресвератрола стимулюють природний захист і відновлення шкіри, а також допомагають знизити ризик розвитку вікових захворювань. Ресвератрол гальмує

процеси клітинного старіння, покращує мікроциркуляцію крові, забезпечує надійний захист організму при стресових ситуаціях.

Силімарин (*Silymarin*) — природна композиція біологічно активних речовин, що міститься в плодах розторопші плямистої і складається з семи флаволігнанів, одного флавоноїду (рис.2.2).

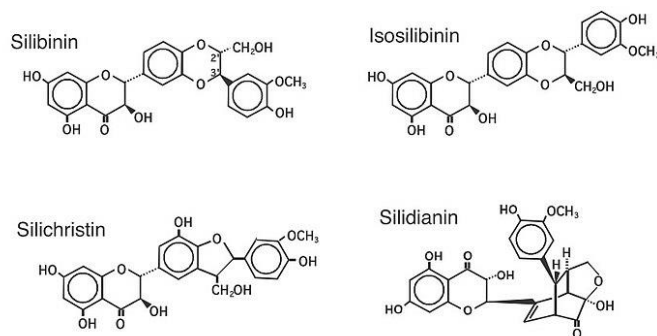


Рисунок 2.2 – Компоненти силімарину

Зовнішній вигляд: світло-жовтий дрібний порошок.

Суміш, основною діючою речовиною якої є силібін. Силібін в основному виявляє антиоксидантну дію в організмі, яка може пригнічувати вироблення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів.

Розчинність: у воді дуже погана, тому метод екстракції силібіну повинен бути розчинним у рослинному жирі, а не водорозчинним.

Біологічна переносимість екстракту силімарину дуже хороша.

Олійний екстракт розторопші

Зовнішній вигляд: масляниста рідина від жовтого до коричневого кольору.

Метод отримання: екстракція на маслі, шляхом нагрівання 50-60 °C протягом 36-72 годин.

Розчинність: жиророзчинний.

Використання: 0,05-5% в активну фазу. Не нагрівати вище 40 °C.

Умови зберігання: у прохолодному темному місці, в щільно закритій тарі.

Вітамін Е (альфа-токоферол) — сполуки, близькі за хімічною природою та біологічною дією, що містять 8 різних форм, які виробляються клітинами рослин: α -, β -, γ - і D-токоферолі та α -, β -, γ - і D-токотриєноли. Найбільш

активною та легкозасвоюваною формою є d-α-токоферол, який також є стандартом для еквівалентного порівняння активності інших форм [85].

Молекулярна формула: $C_{29}H_{50}O_2$.

Молярна маса: 430,72 г/мол.

Токофероли містяться в зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків, у рослинних оліях (соняшниковій, бавовняній, маслиновій, шафрановій, кукурудзяній, арахісовій, соєвій, обліпиховій); а також у м'ясі, жирах, яйцях, молоці, авокадо, у насінні соняшнику, мигдалі та арахісі.

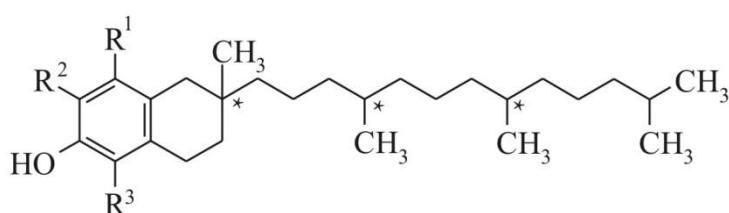


Рисунок 2.3 – Формула альфа-токоферолів

Токофероли природного походження одержують екстракцією або молекулярною дистиляцією парових дистилятів рослинних олій. Наприклад, α-токоферол зустрічається у концентраціях 0,1–0,3% в олії зародків пшениці, ріпаку, сої, соняшнику. b- і γ-токофероли містять водночас і α-токоферол. Рацемічні синтетичні токофероли отримують конденсацією відповідного метильованого гідрохінону з рацемічним ізофітолом.

Зовнішній вигляд: α-токоферол — прозора, безбарвна або жовтувато-коричнева в'язка масляниста рідина.

Властивості: $T_{\text{кип.}}$ — 235 °C; густина — 0,947–0,951 г/см³; $T_{\text{займ.}}$ — 235 °C; — 1,503–1,507; практично не розчиняється у воді; вільно розчиняється в ацетоні, етанолі, етері та рослинних оліях; несумісний з іонами феруму та срібла (унаслідок окиснення).

Використання. У фармацевтичній технології α-токоферол широко застосовується як допоміжна речовина. В оптимальній концентрації 0,001–0,05% α-токоферол входить до складу фармацевтичних препаратів як антиоксидант. Окиснення лінолевої кислоти та метиллінолеату зменшується за наявності незначних концентрацій та прискорюється при збільшенні концентрацій α-

токоферолу. Антиоксидантні властивості підвищуються при додаванні розчинних в олії речовин — лецитину та аскорбілу пальмітату. Також α -токоферол є відмінним розчинником для погано розчинних діючих субстанцій.

α -Токоферол є джерелом вітаміну Е. З терапевтичною метою використовується перорально, парентерально та місцево при м'язових дистрофіях, дерматоміозитах, порушеннях менструального циклу, загрозі зриву вагітності, порушенні функції статевих органів у чоловіків, деяких дерматозах, псоріазі, спазмах периферичних судин. α -Токоферол завдяки антиоксидантним властивостям використовується в комплексній терапії серцево-судинних захворювань, захворювань очей, для зменшення побічних реакцій при лікуванні хіміотерапевтичними препаратами.

У порядку зменшення біологічної активності токофероли можуть бути розташовані в такій послідовності: α -токоферол > β -токоферол > γ -токоферол > Δ -токоферол.

α -Токоферол є відносно нетоксичною речовиною й не викликає серйозних побічних ефектів при вживанні в межах терапевтичних доз. При тривалому контакті зі шкірою призводить до еритеми та контактного дерматиту. Добова потреба у вітаміні Е складає від 200 до 400 МО для дорослих і 50–100 МО для дітей і за рекомендацією ВООЗ не повинна перевищувати 0,15–2,0 мг/кг маси тіла.

Зберігання. Токофероли мають зберігатись у середовищі інертного газу в герметичних контейнерах зі світлозахисних матеріалів у сухому, прохолодному місці [85].

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetate) — світло-жовта, густа, прозора, масляниста рідина із незначним запахом. Майже нерозчинна у воді, розчинна в спирті (етанол 96%), легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі, оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окислюється і темніє.

Молекулярна формула: $C_{51}H_{102}O_2$.

Молярна маса: 472,7 г/мол.

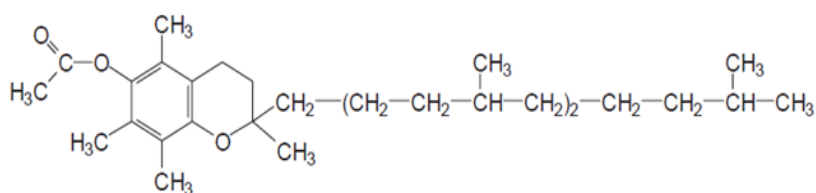


Рисунок 2.4 - Структурна формула токоферолу ацетату

Ідентифікація:

1. Окиснення нітратною кислотою (димляча), при нагріванні на водяному нагрівнику – червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон).
2. Гідролізують розчином КОН в спирті (при нагріванні), додають кислоту сульфатну (конц.) – відчувається запах етилацетату.
3. Окиснення токоферолу калієм фериціанідом (лужне середовище), утворюється забарвлений ди- α -токоферол.

Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування після гідролізу, індикатор – дифеніламін, $s = \frac{1}{2}$.

Зберігання. В закритих, доверху заповнених склянках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Вітамін Е (all-*rac*- α -токоферол, all-*rac*- α -токоферолу ацетат, α -токоферолу ацетат конц.(форма порошку), RRR- α -токоферол, RRR- α -токоферолу ацетат, описаний в фармакопеї Європи 10, с.4057-4062 (табл. 2.1, 2.2) [73].

Таблиця 2.1 – Показники якості (all- α - токоферол, all- α -токоферолу ацетату, α -токоферолу ацетат конц. (форма порошку))

Показники	Сполуки		
	all- α -токоферол	all- α -токоферолу ацетат	α -токоферолу ацетат конц.(форма порошку)
Опис	прозора, безбарвна або жовтувато коричнева, в'язка, масляниста рідина.	прозорий, безбарвний, злегка зеленувато-жовтий, в'язка масляниста рідина	майже білий, жовтуватий або світло-коричневі, невеликі частинки.
Розчинність	практично нерозчинний у воді, легко розчинний у ацетоні, в безводному етанолі, в метиленхлориді і в жирних оліях	практично нерозчинний у воді, легко розчинний у ацетону, в безводному етанолі і в жирних оліях	практично нерозчинний або набухає або утворює дисперсію у воді, залежно від рецептури.
Ідентифікація	ІЧ-спектрофотометрія (2.2.24.) Тонкошарова хроматографія (2.2.27)	ІЧ-спектрофотометрія (2.2.24.) Тонкошарова хроматографія (2.2.27)	Тонкошарова хроматографія (2.2.27)
Випробування на чистоту:			
Питоме оптичне обертання (2.2.7)	– 0,01° до + 0,01°	– 0,01° до + 0,01°	-
Хроматографічний профіль	Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації	Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації	Газова хроматографія (2.2.28)

Таблиця 2.2 – Показники якості (RRR- α -токоферол, RRR- α -токоферол ацетат)

Показники	Сполуки	
	RRR- α -токоферол	RRR- α -токоферол ацетат
Опис	прозора, безбарвна або жовтувато-коричнева, в'язка, масляниста рідина	прозора, безбарвна або злегка зеленувато-жовта, в'язка масляниста рідина
Розчинність	практично нерозчинний у воді, легко розчинний у ацетоні, в безводному етанолі, в метиленхлориді і в жирних олій	практично нерозчинний у воді, легко розчинний у ацетоні, у безводному етанолі та в жирних оліях, розчинний у етанол (96%)
Ідентифікація	ІЧ-спектрофотометрія (2.2.24) Тонкошарова хроматографія (2.2.27)	ІЧ-спектрофотометрія (2.2.24) Тонкошарова хроматографія (2.2.27)
Випробування на чистоту:		
Питоме оптичне обертання (2.2.7)	+0,05° до +0,10°	+0,25° до +0,35
Хроматографічний профіль	Газова хроматографія (2.2.28): метод внутр. нормалізації	Газова хроматографія (2.2.28): метод внутр. нормалізації

Вітамін D (кальциферол) — жиророзчинний вітамін аліциклічного ряду, який відіграє важливу роль у метаболізмі кальцію, зростанні та розвитку клітин і здоров'ї кісток. Вітамін D можна знайти в риб'ячому жирі та в невеликих кількостях у рослинах у менш біологічно активній формі [70]. До вітамінів групи D належать похідні циклогексанолетиленгідридану. Вітамін являє собою дві споріднені жиророзчинні речовини: холекальциферол (вітамін D3) і ергокальциферол (вітамін D2) (рис.2.5).

Холекальциферол формула: $C_{27}H_{44}O$.

ATX: A11CC05.

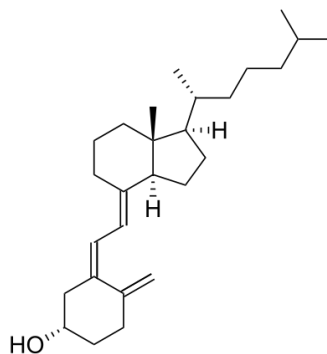


Рисунок 2.5 – Структурна формула холекальциферолу

Синтез. Синтез вітаміну D відбувається в шкірі під впливом ультрафіолетового світла. У шкірі вітамін D₃, або холекальциферол, синтезується, коли 7-дегідрохолестерин піддається впливу УФ-В світла сонця. Вітамін D₃ переноситься в печінку для подальшого метаболізму. Через надходження з їжею вітамін D₃ всмоктується в тонкій кишці шляхом включення в міцели для проникнення в клітини кишечника та включення в хіломікрони для виходу з клітин кишечника, щоб потрапити в лімфатичну систему і, зрештою, увійти в кровообіг у грудній протоці. У печінці вітамін D₃ потрапляє в гепатоцит і гідроксильовується до 25-ОН вітаміну D₃, який каталізується ферментом 25-гідроксилазою. Потім 25-ОН вітамін D₃ зв'язується з білком, що зв'язує вітамін D, або DBP, залишає гепатоцити та транспортується до нирок для додаткової реакції гідроксильовання. У нирках 25-ОН вітамін D₃ гідроксильовується до 1,25-(ОН)₂ вітаміну D₃, що каталізується ферментом 1-гідроксилазою. 1,25-(ОН)₂ вітамін D₃ також відомий як кальцитріол, який вважається активною формою вітаміну D. 1,25-(ОН)₂ вітамін D₃, пов'язаний з DBP, виділяється в кістки, імунні клітини та печінку клітини [70].

Ергокальциферол (Ergocalciferolum) — вітамін D₂ описаний в ДФУ 2.2, с.226, Фармакопеї Європи 10, с.2518.

Формула: C₂₈H₄₄O.

Молярна маса: 396,7 г/мол.

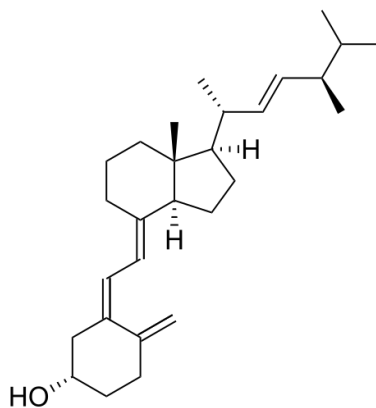


Рисунок 2.6 – Структурна формула ергокальциферолу

Добування. Хімічна будова вітаміну D2 подібна до стероїдів, отримують опроміненням ультрафіолетовим світлом ергостерину, який екстрагують з дріжджів.

Властивості. Кристалічний порошок білого або жовтуватого кольору, білі або майже білі кристали. Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у 96%-му спирту, у жирних оліях. Чутливий до впливу світла, тепла, повітря. Розчини в летких розчинниках нестабільні і повинні використовуватись відразу після приготування. У розчинах може виникати залежна від часу та температури оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Активність субстанції зумовлена обома компонентами (табл.2.3).

Розчин ергокальциферолу в олії – це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

Ідентифікація:

1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. Взаємодія з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду дає оранжево-рожеве забарвлення. Використовується ця реакція і при визначенні домішок методом тонкошарової хроматографії і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ).

Таблиця 2.3 – Показники якості ергокальциферолу

Показник	Державна фармакопея України 2.2, с.226	European Pharmacopoeia 10
Опис	кристалічний порошок білого або жовтуватого кольорів, білі або майже білі кристали	білий або злегка жовтуватий кристалічний порошок або білі або майже білі кристали
Розчинність	практично нерозчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96%), розчинний у жирних оліях.	практично нерозчинний у воді, легко розчинний у етанолі (96%) і в метанолі, розчинному в жирних оліях.
Ідентифікація	ІЧ-спектроскопія (2.2.24)	ІЧ-спектроскопія (2.2.24)
Випробування на чистоту:		
питоме оптичне обертання (2.2.7.)	від +103 до +107	від +103 до +107
відновні речовини	не більше 0,002% (20ppm)	не більше ніж 20 ppm
хроматографічний профіль	метод рідинної хроматографії	метод рідинної хроматографії

Зберігання. Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, температура від 2 до 8°C. Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу. ЛФ ергокальциферолу зберігають у герметично закупорених, заповнених склянках із темного скла, бо він легко окислюється киснем повітря, під дією світла поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів.

Застосування. У медицині використовують олійний (0,125%-ний) і спиртовий (0,5%-ний) розчини вітаміну D2 для лікування і профілактики рахіту, при кісткових захворюваннях, які пов'язані з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D – ефективний засіб для лікування всіх форм вовчанки та інших захворювань шкіри [72,73].

2.3. Характеристика допоміжних речовин як об'єктів досліджень

Допоміжні речовини, що формують лікарську форму відіграють велику роль в терапії захворювання [85].

Розробка складу та технології супозиторіїв включає вибір оптимального складу супозиторних основ.

Твердий жир (*Adeps solidus*) — суміш тригліцеридів високозаміщених жирних кислот у різних пропорціях (від $C_8H_{17}COOH$ до $C_{18}H_{37}COOH$, де R-H або $OC(CH_2)_nCH_3$ (рис. 2.7); n — 7–17, не всі R можуть бути представлені Н одночасно) та моно- і дигліцеридів; являє собою білу або майже білу воскоподібну крихку масу майже без запаху, яка при нагріванні до 50 °C плавиться з утворенням безбарвної або з жовтуватим відтінком рідини.

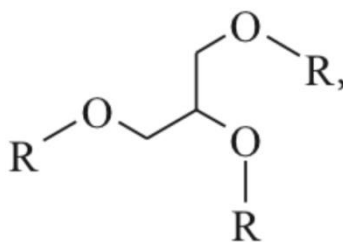


Рисунок 2.7 – Твердий жир

Промисловістю випускаються три основні типи (кожний тип містить різноманітні марки основ, що відрізняються за своїми властивостями): *Massa estarinum*, *Suppocire* та *Witepsol*. Марки спеціального призначення можуть містити у своєму складі різноманітні добавки (віск, лецитин, полісорбати, етоксильовані жирні спирти та етоксильовані жирні гліцериди). До загального методу виробництва твердого жиру *Witepsol* входить гідроліз натуральних рослинних олій (кокосова або пальмова) з наступною фракційною дистиляцією вільних жирних кислот та послідовною гідрогенізацією і реестерифікацією в суворо контрольованих умовах за наявності гліцерину, фракцій C_8 і C_{18} до отримання суміші моно-, ди- та тригліцеридів з відповідними характеристиками та значенням гідроксильного числа.

Твердий жир *Suppocire* одержують з натуральної пальмової або кокосової олії прямою гідрогенізацією та переестерифікацією окремо або за наявності

гліцерину до отримання суміші моно-, ди- та тригліцеридів з відповідними характеристиками та значенням гідроксильного числа.

Одержані продукти характеризуються такими властивостями:

Massa estarinum: щільність — 0,955–0,975 г/см³ (при 20°C); гідроксильне число — 20–40; йодне число — ≤ 3 ; число омилення — 225–255; речовина, що не омилюється, — $\leq 0,3\%$; перекисне число — $\leq 3\%$; $T_{\text{пл.}}$ — 33–35,5 °C або 33–38°C; $T_{\text{затв.}}$ — 30,5–35 °C; вологість $\leq 0,2\%$.

Suppocire: щільність — 0,950–0,960 г/см³ (при 20 °C); гідроксильне число — в діапазоні 15–25, або 20–30, або 30–50; йодне число — < 2 ; число омилення — 220–240; речовина, що не омилюється $\leq 0,5\%$; перекисне число — $\leq 1,2\%$; $T_{\text{пл.}}$ — 33–35 °C, або 35–36,5 °C, або 38,5–45 °C; вологість — $< 0,5\%$.

Witepsol: щільність — 0,950–0,980 г/см³ (при 20 °C); гідроксильне число — 5–15, або 20–40, або 40–50; йодне число — ≤ 3 ; число омилення — 225–255; речовина, що не омилюється, $\leq 0,3$ – $0,5\%$; перекисне число — $\leq 3\%$; $T_{\text{пл.}}$ — 33–38°C; $T_{\text{затв.}}$ — 30–32,5 °C, або 32–35 °C, або 35–37 °C, або 37–39 °C; вологість — $\leq 0,2\%$. Вільно розчиняється у чотирьохлористому вуглеці, хлороформі, етері, толуені та ксилені; погано розчиняється в теплому етанолі; практично не розчиняється у воді. Несумісний з амінофіліном, який може реагувати з гліцеридами деяких марок основ з утворенням діамідів.

У фармацевтичній технології твердий жир використовується в першу чергу як основа-носій у ректальних та вагінальних препаратах для місцевого або системного призначення. Вибір типу та марки основи залежить від багатьох чинників, основними з яких є фізико-хімічні властивості діючих речовин, а також призначення та особливості використання препаратів. Так, основи з високими значеннями температури плавлення використовуються у випадку використання супозиторіїв у країнах з жарким кліматом та для введення жиророзчинних речовин, знижуючих температуру плавлення основи. Основи з низькими значеннями температури плавлення використовуються для інкорпорування нерозчинних діючих речовин, прописаних у великих кількостях. У цьому випадку ймовірно виникнення седиментації.

Основи з низьким значенням гідроксильного числа використовуються для виготовлення супозиторіїв, що містять реакційноздатні діючі речовини, які можуть реагувати між собою або з основою протягом технологічного процесу та зберігання. Основи з низьким значенням гідроксильного числа, на відміну від інших, є менш пластичними, а при швидкому охолодженні можуть стати надмірно ламкими. Крім реакційної здатності, значення гідроксильного балансу впливає на гідрофільні властивості системи і, у свою чергу, може змінювати швидкість вивільнення діючої речовини з основи та її адсорбцію в організмі. Значення гідроксильного числа також характеризує стійкість основи до окиснення і, відповідно, до згіркнення.

Супозиторні основи є не подразливими та нетоксичними речовинами при використанні у складі ректальних препаратів. Проте марки з високим значенням гідроксильного числа можуть викликати подразнення слизової оболонки при їх ректальному застосуванні.

Супозиторні основи та супозиторії повинні зберігатись у герметичних контейнерах зі світлозахисних матеріалів, при температурі, що на 5 °C нижче від їх температури плавлення. При розплавленні супозиторіїв дозволяється повторне заморожування. При зберіганні протягом кожних декількох місяців температура плавлення може збільшуватись у середньому на 1,0 °C. При старінні або під дією підвищених температур відбувається затвердіння супозиторіїв та значне підвищення температури їх плавлення.

Естерін В 02 — представляє собою основу, що складається із суміші тригліцеридів, дигліцеридів та моногліцеридів жирних кислот рослинного походження.

На зовнішній вигляд – це гранули білого кольору (згідно п.2.2.1 ТУ У 15.4-22942814-028:2008). Його аналізують за наступними показниками [72]:

- 1) розчинність згідно п.2.2.2 ТУ У 15.4-22942814-028:2008;
- 2) температура плавлення, згідно паспорту якості (табл. 2.4) має бути в діапазоні 33-36 °C, згідно ДФУ 2.2.15: 33-45 °C;
- 3) Кислотне число (2.5.1.), мг КОН/г, має становити не більше 0,5;

- 4) Гідроксильне число, мг КОН/г (згідно ДФУ 2.5.3 метод А) не більше 50, згідно паспорту якості в межах 20-50;
- 5) Йодне число (згідно ДФУ 2.5.4, метод А) г I_2 /100 г, має бути не більше 3;
- 6) Перекисне число, $1/2O$ ммоль/кг, (згідно ДФУ 2.5.5 метод А) , має бути не більше 3;
- 7) Число омилення, мг КОН/г (згідно ДФУ 2.5.6.) має відповідати діапазону 210-260;
- 8) Масова частка неомилюваних речовин, % (згідно ДФУ 2.5.7.) має бути не більше 0,6;
- 9) Масова частка вологи,%, має бути не більше 0,3;
- 10) Масова частка загальної золи,% (згідно ДФУ 2.4.16) має бути не більше 0,05;
- 11) Основа має проходити випробування на чистоту (ДФУ) (1-моногліцериди) і становити не більше 5,0;
- 12) Пакування згідно п.2.4. ТУ У 15.4-22942814-028:2008;
- 13) Маркування згідно п.2.5 ТУ У 15.4-22942814-028:2008.

Монографію на твердий жир містять Державна фармакопея України та провідні світові фармакопеї: європейська ЄФ, британська ВР, американська USP. Також твердий жир включено до FDA Inactive Ingredients Database (у складі ректальних і вагінальних препаратів) та дозволено до використання у складі непарентеральних препаратів в УК [153]. В Україні використання твердого жиру як допоміжної речовини регламентовано Наказом МОЗ № 8 від 15.01.2003 «Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів» (зі змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ № 314 від 21.06.2004, № 391 від 04.08.2004).

Таблиця 2.4 – Паспорт якості на твердий жир Естерін В 02

Показник	Характеристика і норма	Результат
Зовнішній вигляд та колір	Згідно п.2.2.1 ТУ У 15.4-22942814-028:2008	Відповідає
Запах	Властивий даному продукту	Відповідає
Розчинність	Згідно п.2.2.2 ТУ У 15.4-22942814-028:2008	Відповідає
Температура плавлення, ° С	33-36	35,5
Кислотне число, мг КОН/г	0,5	0,12
Гідроксильне число, мг КОН/г	20-50	30,9
Йодне число, г I_2 /100 г, не більше	3,0	0,3
Перекисне число, $1/2O$ ммоль/кг, не більше	3,0	0,4
Число омилення, мг КОН/г	210-260	232
Масова частка неомилюваних речовин, %, не більше	0,6	0,1
Масова частка вологи, %, не більше	0,3	0,03
Масова частка загальної золи, %, не більше	0,05	0,01
Випробування на чистоту, (1-моногліцериди), %, не більше	5,0	2,0
Пакування	п.2.4. ТУ У 15.4-22942814-028:2008	Відповідає
Маркування	п.2.5 ТУ У 15.4-22942814-028:2008	Відповідає

Емульгатори є допоміжними речовинами, що обумовлюють або полегшують можливість отримання більш стійких емульсій, суспензій. Зазвичай це ПАР, молекули яких мають дифільну будову, формують пограничний шар на поверхні рідин, що не змішуються, який знижує поверхневий натяг, завдяки чому обумовлюють можливість утворення емульсії. Зі створенням просторових і електричних бар'єрів вони одночасно стабілізують гетерогенну систему. Основні фізико-хімічні та технологічні властивості ПАР визначаються значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) їх молекул, що коливається

від 1,0 до 20,0. Чим більше значення ГЛБ, тим більше проявляється здатність ПАР утворювати та стабілізувати емульсії типу о/в, і навпаки, чим менший ГЛБ, тим яскравіше проявляється здатність до створення й стабілізації емульсій типу в/о. Дія емульгаторів різнобічна. Вони відповідають за взаємний розподіл двох фаз, що не змішуються, консистенцію лікарської системи, її пластичні властивості, в'язкість, пористість структури, плинність, розмір частинок дисперсної фази, їх рівномірність розподілу в дисперсійному середовищі [85].

Емульгатор № 1. Склад: Суміш спиртів первинних вищих жирних фракцій C₁₆-C₂₀ з натрієвою сіллю сульфоефірів цих же спиртів. Виробляється згідно ТУ У 24.1-22942814-027:2006, зм. № 1, 2.

Таблиця 2.5 – Паспорт якості на емульгатор № 1

Показник	Характеристика	Результат
1	2	3
Зовнішній вигляд та колір	Тверда маса у вигляді порошку, гранул, лусочок або плиток, жирна на дотик, від білого до білого з жовтуватим відтінком кольору	Відповідає
Запах	Специфічний запах (запах вищих жирних спиртів). Не допускається сторонній запах	Відповідає
Розчинність	Згідно п.5.4 ТУ У 24.1-22942814-027:2006 Майже не розчинний у воді, розчинний у етанолі (96%) за температури 60 °С	Відповідає
Ідентифікація	Згідно п.5.5 ТУ У 24.1-22942814-027:2006	Відповідає
Температура краплепадіння, ° С	50-62	55,0
Емульгуюча здатність	Згідно п.5.7 ТУ У 24.1-22942814-027:2006	Відповідає
рН емульсії	7,5-8,5	7,8
Термостабільність	Згідно п.5.9 ТУ У 24.1-22942814-027:2006	Відповідає
Гідроксильне число, мг КОН/г	200-220	Відповідає
Йодне число, г I ₂ 100 г, не більше	1	Відповідає

Продовження таблиці 2.5

1	2	3
Ефірне число, мг КОН/г	4-7	5,3
Загальний вміст високомолекулярних спиртів,%, не менше	92	Відповідає
Мікробіологічна чистота: - загальна кількість аеробних мікроорганізмів, не більше, КОН/г - загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів, не більше, КОН/г - Кишкова паличка (Escherichia coli) - Сальмонела (Salmonella)	Згідно п.5.14 ТУ У 24.1-22942814-027:2006 10 ³ 10 ² не допускається не допускається	Відповідає
Пакування	Згідно п.2.4 ТУ У 24.1-22942814-027:2006	Відповідає
Маркування	Згідно п.2.5 ТУ У 24.1-22942814-027:2006	Відповідає

Умови зберігання: в пакуванні підприємства-виробника у сухих чистих приміщеннях, які захищають продукт від дії прямого сонячного випромінювання та атмосферних опадів, на відстані не менше 1 м від закритих джерел тепла за температури від 0 °С до 40 °С.

Термін придатності: 36 місяців у пакуванні підприємства-виробника за додержанням умов транспортування та зберігання.

2.4. Методики контролю якості лікарського засобу

Під час виконання роботи були використані фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні, мікробіологічні методи досліджень, які дозволяють оцінити зразки вихідних речовин і супозиторія, що розробляється. Для визначення показників стандартизації вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи дотримувалися рекомендацій і методик, що наведені у ДФУ.

Згідно вимог ДФУ, основними показниками якості, які визначаються для супозиторіїв та песаріїв, є органолептичні властивості (опис), ідентифікація,

середня маса та однорідність маси, номінальна маса або об'єм, однорідність вмісту та дозованих одиниць, розпадання, температура плавлення та час повної деформації, розчинення, механічна міцність (стійкість до роздавлювання), вміст домішок, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, також за необхідності контролюють кислотне і перекисне число та розмір частинок тощо.

У таблиці 2.6 вказані номери методик та норми показників якості, що визначаються для супозиторіїв та песаріїв.

Таблиця 2.6 – Норми показників якості, що визначаються для супозиторіїв

Показник	Методика	Норма
Однорідність вмісту	2.9.6 тест В	При вмісті діючої речовини менше 2 мг або менше 2% ЛЗ витримує випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі 85 – 115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75 – 125 % від середнього вмісту ЛЗ
Однорідність маси	2.9.5	$\pm 5\%$
Однорідність дозованих одиниць	2.9.40	Обчислюють за показниками прийнятності
Середня маса	2.9.5	$\pm 5\%$
Розчинення	2.9.3, 2.9.42	За 45 хв. у середовище розчинення повинно перейти не менше ніж 75 % діючої речовини, супозиторії та песарії на гідрофільній основі повинні розчинитися не більше ніж за 60 хв.
Розпадання	2.9.2	Для гідрофобних основ – не більше ніж 30 хв., для гідрофільних основ та песаріїв – не більше ніж 60 хв.
Температура плавлення	2.2.15	Лише для ліпофільних основ. Не більше ніж 37 ° С
Час повної деформації супозиторіїв на ліпофільній основі	2.9.22	Не більше ніж 15 хв
Стійкість до руйнування	2.9.24	Вказано в окремій статті
Розмір частинок	2.9.37	Не більше 10 мкм
Мікробіологічна чистота	5.1.4	ЛЗ для вагінального застосування ТАМС 10^2 КУО/г, ТУМС 10^1 КУО/г, відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> в 1г

Однорідність вмісту діючої речовини. Випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу ґрунтуються на

кількісному визначенні вмісту в індивідуальних однодозових одиницях лікарського засобу з метою з'ясування, чи знаходиться цей вміст у межах, встановлених стосовно середнього вмісту у випробовуваному зразку.

Однорідність вмісту діючої речовини (ОВДР) в одиниці дозованого лікарського засобу являє собою характеристику розподілу вмісту діючої речовини (речовин) за одиницями даного лікарського засобу (супозиторії).

Тест В. Супозиторії, песарії. Лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі 85-115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту лікарського засобу. Лікарський засіб не витримує випробування, якщо вміст більш як у трьох одиницях виходить за межі 85-115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить з а межі 75-125 % від середнього вмісту.

Якщо вміст у двох або трьох одиницях лікарського засобу виходить за межі 85-115 %, але знаходиться у межах 75-125 %, визначають вміст у кожній з 20 додаткових однодозових одиниць лікарського засобу, відібраних за статистично обґрунтованою схемою. Лікарський засіб витримує випробування, якщо середній вміст не більш як у трьох з проаналізованих 30 одиниць виходить за межі 85-115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту [88].

Однорідність маси. 20 одиниць дозованого лікарського засобу відбирають за статистично обґрунтованою схемою, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримав випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує визначене значення (для всіх випадків). При цьому жодна індивідуальна маса не має віділятися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує зазначене значення (для супозиторіїв - 5%) [88].

Однорідність дозованих одиниць. Для забезпечення однорідності дозованих одиниць (ОДО) вміст діючої речовини в кожній дозованій одиниці в серії має знаходитися у вузьких межах від номінального вмісту (тобто зазначеного в розділі «Склад»). Дозованими одиницями називають дозовані

форми, що містять одиницю дози або частину дози діючої речовини в кожній одиниці дозованого лікарського засобу.

Термін «Однорідність дозованих одиниць» визначається як ступінь однорідності розподілу діючої речовини серед дозованих одиниць.

Метод прямого визначення заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із декількох одиниць дозованого лікарського засобу з метою встановлення, чи знаходяться вони всередині встановлених меж. Метод прямого визначення застосовний у всіх випадках.

Середня маса. Визначення середньої маси проводять для песаріїв, вагінальних капсул і таблеток. Відхилення середньої маси від маси, зазначеної у розділі «Склад», не має перевищувати (+5 %), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси проводять, як зазначено у статті «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.5).

Розчинення. Тест використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин твердих дозованих форм. Для проведення тесту можливе використання приладу з лопаттю-мішалкою, кошиком або, в спеціальних випадках, із проточною кюветою, якщо немає інших зазначень в окремій статті. У кожному конкретному випадку застосування тесту «Розчинення» має бути зазначене таке:

- використовуваний прилад; у тих випадках, коли застосовується прилад із проточною кюветою, має бути зазначений також тип проточної кювети;
- склад, об'єм і температура середовища розчинення;
- швидкість обертання або швидкість протікання середовища розчинення;
- час, метод і об'єм випробовуваного розчину, що відбирається, або умови для неперервного контролю;
- метод аналізу;
- кількість або кількості діючих речовин, які мають розчинитися протягом зазначеного часу.

Розпадання. Випробування на розпадання дозволяє визначити, розм'якшуються чи розпадаються вагінальні супозиторії чи капсули або

вагінальні таблетки у межах встановленого часу, якщо вони поміщені у рідке середовище в зазначених експериментальних умовах.

Вважають, що зразки розпалися, якщо:

- спостерігається повне розчинення;
- компоненти супозиторіїв розділилися: розплавлені жирові речовини зібралися на поверхні рідини, нерозчинні часточки осіли на дно, а розчинні компоненти розчинилися; залежно від складу й способу приготування компоненти можна розподілити за одним або кількома із зазначених шляхів;
- розм'якшення зразка супроводжується помітною зміною форми, без повного розділення компонентів; розм'якшенням вважається також відсутність у супозиторіїв твердого ядра, що чинить опір тисковій скляній паличці;
- спостерігається розрив желатинової оболонки ректальної або вагінальної капсули, що дозволяє вивільнюватися її вмісту;
- на перфорованому диску не залишилося осаду або осад, що залишився, складається лише з м'якої чи піноподібної маси, яка не має твердого ядра, що чинить опір тисковій скляній паличці (вагінальні таблетки).

Методика. Випробовують три супозиторія. Кожен зразок поміщають на нижній диск пристрою, встановлюють пристрій у циліндр приладу і закріплюють його. Поміщають прилад у посудину з водою і починають випробування. Прилади перевертають кожні 10 хв. Після закінчення часу, зазначеного в загальній або окремій статті, досліджують зразки. Препарат витримує випробування, якщо всі зразки розпалися.

Температура плавлення. Для песаріїв, виготовлених на ліпофільній основі, визначають температуру плавлення (2.2.15), яка не має перевищувати 37°C, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Відкритий капілярний метод застосовують для речовин, які мають аморфну структуру, не розтираються на порошок і плавляться нижче температури кипіння води, таких як жири, віск, парафін, вазелін, смоли. У тих випадках, коли стовпчик речовини не піднімається

в капілярі, за температуру плавлення беруть температуру, за якої стовпчик речовини в капілярі стає прозорим.

Визначення часу розм'якшення. Випробування дозволяє визначити час, за певних умов необхідний для розм'якшення супозиторія, поміщеного у воду, до стану, за якого препарат не чинить опору певній вазі, що прикладається.

Стійкість до руйнування. Випробування дозволяє визначити стійкість супозиторіїв і песаріїв до руйнування за певних умов шляхом виміру маси, необхідної для їх руйнування роздавлюванням.

Це випробування проводять для супозиторіїв і песаріїв на жировій основі. Випробування не застосовне для препаратів на гідрофільній основі типу суміші желатин-гліцерин.

Розмір часток. Часткою звичайно вважається найменша дискретна одиниця. Частка може бути рідкою або м'якою краплею; одиничним кристалом або полікристалом; аморфною або агломератом. Частки можуть зв'язуватися, і міра скріплення може бути описана такими термінами: шаруваті, агрегати, агломерати; конгломерати; сфероліти; друзи.

Стан часток може бути описаний такими термінами:

- краї : загострені, заокруглені, гладкі, гострі, ламані,
- оптичні властивості: колір (використовуючи підхожі компенсуючі фільтри), прозорі, напівпрозорі, матові;
- дефекти: оклюзії, включення.

Поверхня часток може бути описана як:

- що розтріскана: частково розрізна, з тріщинами або борозенками,
- гладка: вільна від нерівностей, шорсткості або виступів;
- шорсткувата: шишкоподібна, нерівна, негладка;
- зрита: маленькі зазублини.

Для сферичних часток розмір визначають діаметром. Для часток неправильної форми існують різні характеристики визначення розміру. Загалом,

опис часток неправильної форми має включати інформацію як про тип вимірюного діаметра, так і про форму часток. Число часток, що характеризуються, має вистачати для забезпечення прийняттого рівня неточності [89].

2.5. Розробка складу вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Етапи фармацевтичної розробки лікарського засобу включають наступне:

- характеристика лікарського засобу, що розробляється;
- визначення цільового профілю якості лікарського засобу, що розробляється;
- визначення критичних параметрів якості АФІ, допоміжних речовин, елементів упаковки;
- вибір і обґрунтування кількісного складу ЛЗ, що розробляється;
- вибір оптимальної технології виробництва лікарського засобу;
- ідентифікація потенційних критичних параметрів якості лікарського засобу, які повинні бути досліджені і контролюватися, виходячи з їх впливу на якість продукту.

Характеристику лікарського засобу, що розробляється, у формі супозиторіїв вагінальних наведено у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Характеристика супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ

Найменування	Характеристика
1	2
Код АТС	G02C X10
Форма випуску	Супозиторії вагінальні, блістер, № 10
МНН	Comb drug
Діючі речовини	Ресвератрол Екстракт розторопші олійний α-токоферолу ацетат Кальциферол

Продовження таблиці 2.7

1	2
Допоміжні речовини	Твердий жир Естерін В 02 Емульгатор № 1
Фармакотерапевтична група	Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони. Інші засоби, що застосовуються в гінекології.
Основні фізико-хімічні властивості	Супозиторії торпедовидної форми з заокругленим кінцем, матово-білого кольору
Шлях введення	Для місцевого (інтравагінального) застосування протягом 7-10 днів
Мінімальна доза	По 1 супозиторію 2 рази на добу
Упаковка	По 10 супозиторіїв у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці

Ґрунтуючись на клінічних, фармакокінетичних характеристиках, а також на фізико-хімічних характеристиках фармацевтичних інгредієнтів, було визначено цільовий профіль якості для розробки лікарського засобу у формі вагінальних супозиторіїв (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Цільовий профіль якості продукту (QTPP)

Елемент цільового профілю якості	Мета	Обґрунтування
1	2	3
Лікарська форма	Супозиторії	Вимоги терапевтичного призначення
Дизайн форми	Супозиторії місцевої дії	Дизайн форми ЛЗ, що розробляється, повинен забезпечувати зручність та ефективність застосування
Шлях введення	Для місцевого (інтравагінального) застосування	Необхідність забезпечення оптимального терапевтичного застосування
Дозування	По 1 супозиторію 2 рази на добу	Для досягнення терапевтичного ефекту
Упаковка	Первинна упаковка: по 10 супозиторіїв у чарунковій упаковці. Вторинна упаковка: 1 чарункова упаковка разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці.	Для забезпечення цільового терміну придатності

Продовження таблиці 2.8

1	2	3
Термін придатності	2 роки. Зберігати в недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 ° С.	Термін придатності встановлюється відповідно до вимог Настанови 42-3.3: 2004 «Випробування стабільності»
Показники якості ГЛЗ	Опис, однорідність вмісту, однорідність маси, розпадання	Вимоги ДФУ до вагінальних лікарських засобів

Базуючись на даних наукової і патентної інформації стосовно діючих речовин, лікарських засобів на їх основі, сучасних відомостях про технології виробництва вагінальних лікарських засобів, було визначено оптимальний кількісний склад ЛЗ для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі супозиторіїв вагінальних масою 3 г.

Кількість олійного екстракту розторопші рекомендовано використовувати до 5%, отже вміст в одному супозиторії становитиме 0,15 г. Норми використання ресвератролу - до 5%, на один супозиторій необхідно 0,15 г. Вітамін Е при порушеннях менструального циклу у разі застосування препарату до початку гормональної терапії рекомендовано застосовувати по 0,1г (1,49 МО) 1-2 рази на добу. Вітамін D3 (холекальциферол) у складі супозиторіїв масою 3 г у кількості 0,045 г(1500 МО) здійснює антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу та локальну протекторну дію на слизову оболонку [90, 91].

Важливим фактором вибору якісного та кількісного складу супозиторіїв є основа, яка істотно впливає на ефективність вагінальних ліків (вивільнення та всмоктування лікарської субстанції, час повної деформації, стабільність, рівномірність розподілу речовин в лікарській системі, дозування ліків) [92].

Кількісний вміст допоміжних речовин, що використовуються, забезпечує фізико-хімічні та фармако-технологічні показники якості препарату, що розробляється.

Осмотичну активність супозиторних основ визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Необхідну кількість супозиторіїв або супозиторну основу вміщували у чашку для випаровування і розплавляли на водяній бані за температури 45 °С. У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 10 г розплаву, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2 000 мм² і охолоджували до температури 37 ±2 °С.

Дослідження здійснювали за температури 37–38 °С. Зважування виконували на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г.

Склад модельних супозиторних основ наведено в таблиці 2.9, результати осмотичної активності модельних зразків наведено на рис. 2.7 та на рис. 2.8.

Таблиця 2.9 – Склад модельних супозиторних основ

№	Тип супозиторної основи	Допоміжні речовини	
	г	Назва	Кількісний вміст, %
1	Гідрофобна	Естерін	100 %
2	Гідрофобна	Жирова основа: масло какао кулінарний жир парафін медичний	30% 60% 10%
3	Гідрофільна	ПЕО – 1500 ПЕО – 400	95% 5%
4	Гідрофільна	ПЕО – 400 Проксанол – 268 Емульгатор №1	55% 40% 5%
5	Гідрофобна	Вітепсол- W 35	100 %
6	Гідрофобна	Супоцир AS2	100 %
7	Гідрофільна	Желатин Гліцерол Вода	12,5% 25% 62,5%
8	Гідрофільна	ПЕО – 400 ПЕО – 4000 ПЕО – 1500	60% 20% 20%
9	Гідрофільна	ПЕО – 400 ПЕО – 4000	60% 40%
10	Гідрофільна	ПЕО – 400 ПЕО – 1500	70% 30%

Враховуючи область застосування опрацьованих супозиторіїв, необхідно враховувати медико-біологічні вимоги до ЛЗ, які застосовують в гінекології. В першу чергу це стосується місцево подразнювальної дії ЛЗ. Препарат повинен мати помірну осмотичну активність, вивільняти активний фармацевтичний інгредієнт, не ушкоджуючи при цьому слизову оболонку піхви. Осмотична активність також буде сприяти підсиленню антимікробної активності препарату.

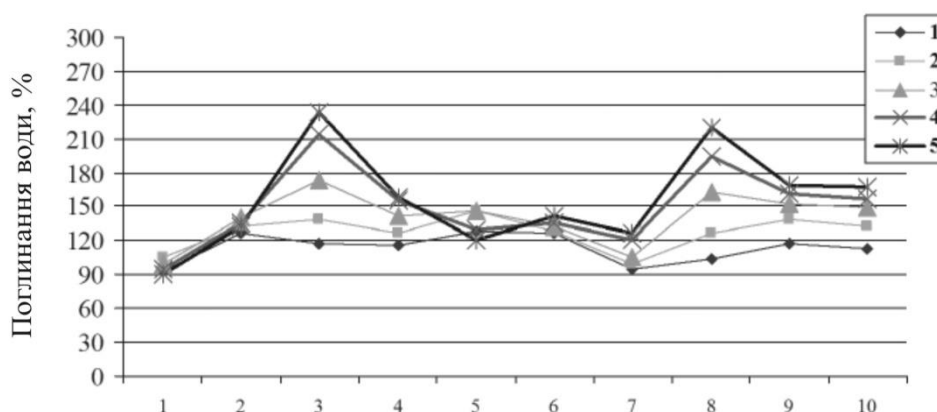


Рисунок 2.7 – Осмотична активність супозиторних основ (1-5)

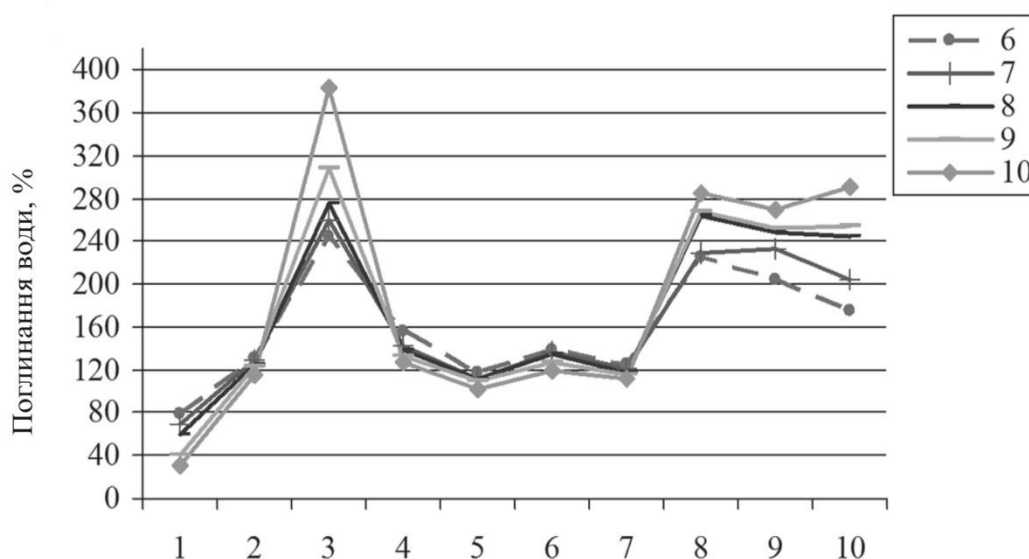


Рисунок 2.8 – Осмотична активність супозиторних основ (6-10)

Аналіз даних рис. 2.7 та рис. 2.8 показує нерівномірність поглинання рідини модельними основами. Так, осмотична активність гідрофільних основ в два рази перевищує активність гідрофобних основ.

В ряду гідрофобних основ їх можна розміщувати в наступній послідовності: $6 \geq 2 > 5 > 1$. Встановлено, що поглинання рідини основою Супоцир

(119%) відбувається майже на рівні основи 2 (116%). Це пояснюється тим, що до складу основи 2 окрім жирів входить парафін, що підвищує осмотичну активність основи. Абсорбція рідини основою 5 становить 102%, а основою 1 – 30%. Додаткове введення консервантів небажано у зв'язку з можливим виникненням місцевих побічних реакцій.

Відомо, що поліетиленоксидні основи виявляють гіперосмолярний ефект, який проявляється місцевоподразнювальною дією і це обмежує їх використання в гінекологічній практиці, або необхідно буде додатково вводити поверхнево-активні речовини (ПАР), які знижують осмотичну активність основи.

Отримані дані підтверджують високу осмотичну активність гідрофільних основ 3, 4, 8, 9, 10. При цьому поглинання рідини даними зразками супозиторних основ відбувається по-різному. Так, найбільшу осмотичну активність проявляє зразок 3, до складу якого входить сплав поліетиленоксиду (ПЕО) ПЕО-1500 з ПЕО-400 (95:5), середню осмотичну активність порівняно зі зразком 3 проявляють основи 8–10. В ряду гідрофільних основ найнижчу осмотичну активність проявляє супозиторна основа 4, до складу якої, окрім ПЕО-400, входить проксанол та емульгатор № 1.

Різну активність поглинання води зразками 3, 4, 8, 9, 10 можна пояснити різним співвідношенням у їхньому складі ПЕО та їхньою різною молекулярною масою. В ряду гідрофільних основ їх можна розмішувати в наступній послідовності зменшення активності: $3 > 10 > 8 > 9 > 4 > 7$. Тобто, осмотична активність супозиторних основ, що є сполученням ПЕО різної молекулярної маси майже в 2 рази перевищує активність желатин-гліцеролової основи, яка становила 111%.

Таким чином, виходячи із медико-біологічних вимог до ЛЗ, які застосовують в гінекології (помірна осмотична активність), зокрема відсутність місцево подразнювальної дії, обґрунтовано вибір наступного гідрофобного модельного зразків супозиторних основ – 1. Вивчення показника осмотичної активності модельних зразків дає змогу прийняти рішення щодо подальшого додавання ПАР до складу досліджуваних основ.

Функціональне призначення допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ для лікування ССМ, у вигляді супозиторіїв вагінальних масою 3 г наступне:

- Твердий жир Естерін В 02 — використовується в якості складової супозиторної основи.
- Емульгатор № 1 — використовується для емульгування суміші.

Виникнення хімічної реакції між твердою жирною основою супозиторіїв та АФІ можливо порівняно рідко, але будь-яка ймовірність для такої реакції може бути визначена по гідроксильному числу. Під впливом підвищеної температури деградація основи супроводжується помітним підвищенням температури плавлення супозиторіїв. Вміст етилендіаміну також знижується. Деякі жиророзчинні АФІ можуть знижувати температуру плавлення супозиторної основи. Аналогічно, велика кількість активної речовини, твердої або рідкої, впливає на реологічні характеристики отриманих супозиторіїв та відповідно на вивільнення та біодоступність АФІ [93].

В результаті вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв (рис. 2.9) в ході розробки їх складу та технології було отримано наступні показники.



Рисунок 2.9 – Зразки супозиторіїв

Середня маса та відхилення у середній масі супозиторіїв наведено в табл. 2.10. Результати свідчать про те, що розроблені супозиторії витримують випробування, оскільки індивідуальна маса двох супозиторіїв не відхиляються від середньої маси супозиторіїв на 5%.

Таблиця 2.10 – Середня маса та відхилення у середній масі супозиторіїв

№	Маса суперзиторіїв	Відхилення у масі супозиторіїв
---	--------------------	--------------------------------

	г	г	%
1	3,01	0,01	0,25
2	3,01	0,02	0,25
3	2,98	-0,02	0,50
4	2,99	-0,01	0,25
5	2,98	-0,02	0,50
6	3,00	0	0
7	3,00	0	0
8	3,01	0,01	0,25
9	3,00	0	0
10	2,98	-0,02	0,50
11	2,99	-0,01	0,25
12	3,01	0,01	0,25
13	3,01	0,01	0,25
14	3,00	0	0
15	3,02	0,02	0,50
16	3,00	0	0
17	2,99	-0,01	0,25
18	3,00	0	0
19	3,03	0,03	0,75
20	3,01	0,01	0,25
Загальна маса	78,07		
Середня маса	$3,90 \pm 0,01$		

У табл. 2.11 наведені результати досліджень фізико-хімічних властивостей супозиторіїв, що розробляються.

Проведені дослідження щодо температури плавлення супозиторіїв показали, що ЛЗ витримував випробування, оскільки жоден із досліджуваних зразків не вийшов за гранично допустиму температуру, що становить 37 °С згідно вимог ДФУ [88, 89].

Таблиця 2.11 – Фізико-хімічні властивості супозиторіїв

Показник	Значення показника	Відповідність ДФУ
Час повної деформації, хв.	7,1	відповідає
Температура плавлення, °С	36,1	відповідає
Температура тверднення, °С	33,2	відповідає
Розмір частинок	до 10 мкм	відповідає

Час деформації для супозиторіїв не повинен перевищувати 15 хвилин згідно вимог ДФУ. За цей час супозиторії повинні повністю втратити свою форму. Як видно із табл. 2.11, супозиторії витримали дане випробування. Час деформації склав 7,1 хв. Температура тверднення супозиторіїв є вище 30 °С, що відповідає вимогам ДФУ та Ph. Eur. (повинна бути не нижче 30 °С).

Таким чином, на підставі наукових даних та результатів досліджень було розроблено оптимальний склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи (табл. 2.12).

Таблиця 2.12 - Склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Найменування компонентів	Кількість	
	г	%
Екстракт розторопші олійний	0,150	5,000
Ресвератрол	0,150	5,000
Вітамін Е	0,10	3,300
Вітамін D	0,045	1,500
Емульгатор № 1	0,150	5,000
Естерін В 02	2,405	80,166
Разом:	3,000	100,000

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи підібрані таким чином, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію.

Висновки до розділу 2

Методологія розробки раціонального складу препарату залежить від обраної лікарської форми. Вагінальні супозиторії є дисперсними системами, що складаються з дисперсійного середовища (супозиторної основи) і дисперсної фази (лікарських речовин у твердому чи рідкому стані), які рівномірно розподілені в дисперсійному середовищі та призначені для місцевої дії.

З урахуванням вимог ДФУ до вагінальних супозиторіїв для забезпечення їхньої високої ефективності та нешкідливості теоретично та експериментально обґрунтовано фармацевтичні фактори, що впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізичні властивості діючих і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики).

Таким чином, за результатами проведених досліджень було встановлено оптимальний склад лікарського засобу для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування: екстракт розторопші олійний (0,150 г), ресвератрол (0,150 г), вітамін Е 1,49 МО, вітамін D 1500 МО, емульгатор № 1 (0,150), Естерін В 02 (2,450 г).

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи підібрані таким чином, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію, глибоке проникнення, а також належні споживчі властивості.

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ЛЗ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

3.1. Обґрунтування вибору лікарської форми

У медичній практиці для лікування сечостатевого синдрому менопаузи знаходять застосування багато лікарських форм, серед яких найбільш поширеними є тверді форми. Саме вагінальний шлях введення супозиторіїв дозволяє прискорити настання фармакологічної дії діючої речовини лікарського засобу, збільшити ступінь його біологічної доступності та розширити можливості його застосування [94].

Фармацевтичною промисловістю України випускається достатня кількість найменувань ректальних супозиторіїв для лікування різних патологій. Разом з тим, асортимент вагінальних супозиторіїв для застосування в акушерстві та гінекології є незначним [78].

Поєднання двох чи більше фармакологічних речовин в одній лікарській формі є досить поширеним біофармацевтичним прийомом. Такий підхід є доцільним як з фармацевтичної точки зору, так і з економічної, бо дозволяє на основі наявного асортименту фармакологічних засобів створювати нові більш ефективні та нешкідливі препарати, не витрачаючи коштів на пошук нових субстанцій, та максимально ефективно використовувати ті, що існують [78]. Це є також важливим і тому, що в Україні існує проблема виробництва субстанцій, що створює вітчизняним виробникам певні труднощі як у плануванні випуску готових ліків.

Вагінальні супозиторії відносяться до розділу «Лікарські засоби для вагінального застосування (Vaginalia)». Лікарські засоби для вагінального застосування (вагінальні лікарські засоби) можуть бути рідкими, м'якими або твердими і призначені для застосування у піхву з метою забезпечення місцевої дії.

Класифікація лікарських засобів для вагінального застосування:

- песарії (вагінальні супозиторії);
- вагінального таблетки;
- вагінального капсули;
- вагінального піни;
- вагінального тампони.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (*кульки* — *globuli*), яйцеподібними (*овулі* — *ovula*) або у вигляді плоского тіла із закругленим кінцем (*песарії* — *pessaria*). Їх маса становить 1,5–6,0 г (якщо маса не зазначена, готують кульки масою 4,0 г) (рис. 3.1).

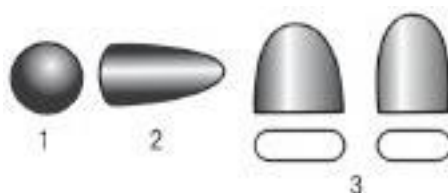


Рисунок 3.1 – Форми супозиторіїв вагінальних: 1 - кульки; 2 - овулі; 3 - песарії

Геометрична форма супозиторіїв має важливе значення, тому що від форми залежить швидкість її введення. З усіх наведених вище вагінальних форм найбільш раціональними є песарії, тому що при одній і тій же масі вони мають порівняно більшу поверхню, ніж овулі, а тим більше кульки, тому і переходять із твердого стану в рідкий набагато швидше.

Супозиторії як дисперсні системи складаються з дисперсійного середовища (супозиторна основа) і дисперсної фази (лікарські речовини у твердому чи рідкому стані — розчин, емульсія, суспензія або комбінація цих систем), яка рівномірно розподілена у дисперсійному середовищі [97].

При кімнатній температурі супозиторії являють собою тверді тіла, а в місці використання перетворюються на рідину. На цій властивості супозиторіїв ґрунтується їх медичне призначення, тому що їх твердість дає можливість перебороти рефлекторний опір м'язів, тканин природних і патологічних каналів, а рідина, що утворюється, забезпечує рівномірний розподіл по слизовій не тільки

основи, але і включених у неї лікарських засобів, що діють як місцево, так і резорбтивно.

До складу супозиторіїв можуть входити лікарські речовини майже всіх фармакологічних груп з різноманітними фізико-хімічними властивостями. Лікарські речовини, введені у формі супозиторіїв, надходять у кров швидше, ніж при підшкірному введенні. При цьому вони всмоктуються через лімфатичну і венозну системи малого таза, потрапляючи в кров'яне русло, минаючи печінку, зумовлюють як загальну, так і місцеву дію на організм.

Через зручність, простоту застосування та ефективність супозиторіїв їх доцільно призначати для лікування хворих похилого віку, для швидкої доставки лікарських речовин.

Препарати у вигляді супозиторіїв мають низку істотних переваг: вони швидко розчиняються і починають діяти в патологічному осередку, при цьому мають не тільки лікувальний ефект, а й перешкоджають подальшому розповсюдженню інфекції. Крім того, при такому способі лікування практично немає побічних ефектів, які можливі при пероральному прийомі лікарських засобів. Особливо актуальним є призначення препаратів у вигляді свічок, якщо в анамнезі у пацієнтки є порушення в роботі печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи.

Головна терапевтична перевага супозиторіїв полягає в тому, що вони не тільки мають локальний вплив, але й мають загальний оздоровлюючий ефект. Відомо, що зона вагіни забезпечена величезною кількістю кровоносних судин, тому активні лікарські компоненти дуже швидко потрапляють у кровотік і активно циркулюють у ділянці малого тазу, здійснюючи при цьому не тільки місцеву терапевтичну дію. Біологічно доступними лікарські речовини стають протягом 30-60 хвилин. Курс лікування триває 7-10 днів.

Така терапія швидко усуває симптоми захворювання, не впливає на секрецію гормонів, вуглеводний та ліпідний обмін. Свічки вводяться швидко та безболісно, а використання цієї групи медикаментів рідко супроводжується алергічними реакціями.

Оскільки для лікування сечостатевого синдрому менопаузи в першу чергу очікується ефективність місцевого впливу засобу, вибір лікарської форми — вагінальні супозиторії (песарії) є оптимальним. Застосування вагінальних свічок зумовить усунення суб'єктивних і клінічних проявів захворювання [98], сприятиме профілактиці вагінальних інфекцій та максимально подовжить міжрецидивний період, зменшуючи вираженість клінічної симптоматики захворювання.

3.2. Основне технологічне обладнання

З урахуванням вимог ДФУ до вагінальних супозиторіїв для забезпечення їхньої високої ефективності та нешкідливості слід врахувати всі фармацевтичні фактори, що впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізичні властивості діючих і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики), технологічні операції, а також — обладнання [78].

Супозиторії як дисперсні системи є складними багатокомпонентними і гетерогенними, оскільки містять одну або більше лікарських речовин, диспергованих або розчинених у простій або складній основі.

В основу технології отримання супозиторних ЛФ входить комплекс теплообмінних процесів: теплопередача при нагріванні, охолодженні та плавленні; перемішування та розчинення; диспергування та гомогенізація; структурування (отримання зв'язано-дисперсної системи).

Першою та важливою стадією у технології отримання супозиторних ЛФ є підготовка супозиторних основ. На рисунку 3.1 представлено апаратне оформлення отримання супозиторіїв за традиційною технологією (рис. 3.2, а, б, в, г, д) та апаратне оформлення інноваційної технології (рис. 3.2, е, ж, з).

Основа забезпечує необхідну масу супозиторіїв і відповідно належну концентрацію лікарських речовин, м'яку консистенцію, істотно впливає на стабільність лікарського засобу.

Ступінь вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв, швидкість та повнота їх всмоктування багато в чому залежать від природи, складу та властивостей основи. Сучасні супозиторні основи мають широкий діапазон температур плавлення (твердіння), що необхідно враховувати для отримання багатокомпонентної основи з необхідними структурно-механічними властивостями.

Реологічні параметри супозиторних основ та їх сумішей з допоміжними речовинами, що застосовують у виробництві супозиторіїв, важливі при виборі виробничого обладнання, необхідного для виконання того або іншого технологічного процесу (плавлення, змішування, гомогенізації, диспергування). Найбільш важливими чинниками для супозиторних форм є ступінь дисперсності діючих речовин, спосіб введення їх в основу, час, швидкість, температурний режим і порядок змішування компонентів. Усе це впливає на реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні і ефективність супозиторіїв.

Важливими теплообмінними процесами на стадії приготування основ є процеси нагрівання та плавлення. За традиційною технологією для нагрівання та плавлення основ на фармацевтичних фабриках використовують реактори з різними видами мішалок (рис. 3.2, а), ванни із змійовиками (рис. 3.2, б), електронагрівачі, нагрівальні камери тощо. Але ці методи мають низку істотних недоліків:

- трудомісткість та енерговитратність;
- можливий перегрів основ, що призводить до різних змін фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей дисперсійної фази;
- є контамінаційно небезпечні;
- можливе нерівномірне прогрівання всієї маси основи.

Наприклад, перегрів жирів і жироподібних речовин часто призводить до утворення таких форм, які мають нижчі температури плавлення, що впливає на якість одержуваних супозиторіїв. Супозиторії після перегріву основи нестійкі

при зберіганні, оскільки втрачають твердість і плавляться при кімнатній температурі, що також унеможлиблює виготовлення супозиторіїв.

Новий метод термоконтального плавлення за рахунок контактного та конвективного перенесення тепла дозволяє інтенсифікувати процес та зменшити енерговитрати. Метод плавлення основи ЛФ [99], розміщеної в циліндричній ємності, ґрунтується на русі дискового нагрівального елемента під дією сили тяжіння в процесі плавлення та перетікання розплавленої основи через зазори між диском та стінками ємності. Відмінність даного методу від існуючих полягає у підведенні енергії безпосередньо до фронту фазового перетворення за допомогою дискового нагрівального елемента, який контактує із зовнішньою межею нерозплавленої речовини.

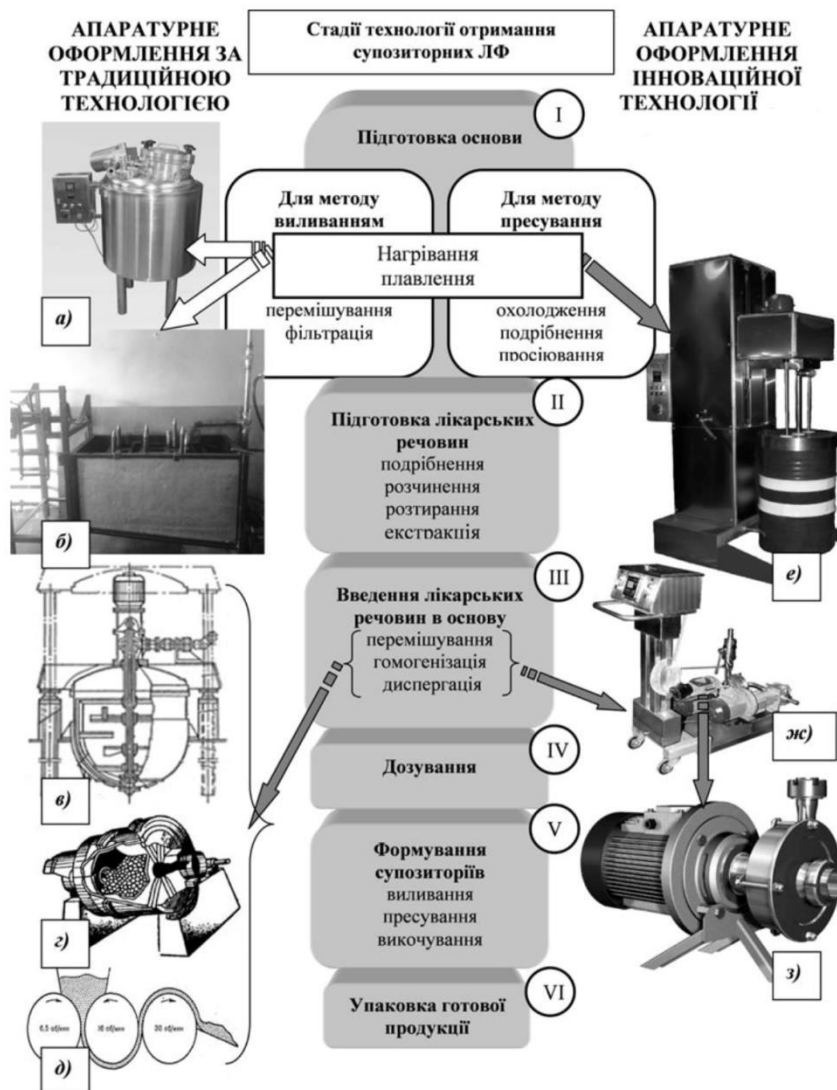


Рисунок 3.2 – Апаратурне оформлення технології виготовлення супозиторіїв:

а) реактор з мішалкою; б) ванна із змійовиком; в) реактор із мішалками; г) кульовий млин; д) трьохвальцьова мазетерка; е) установка «Термобат-М»; ж) мобільний агрегат «Фарматрон-3000»; з) гомогенізатор-диспергатор «АР-3000».

Принципова схема установки для термоконтального нагрівання та плавлення представлено на рис. 3.3.

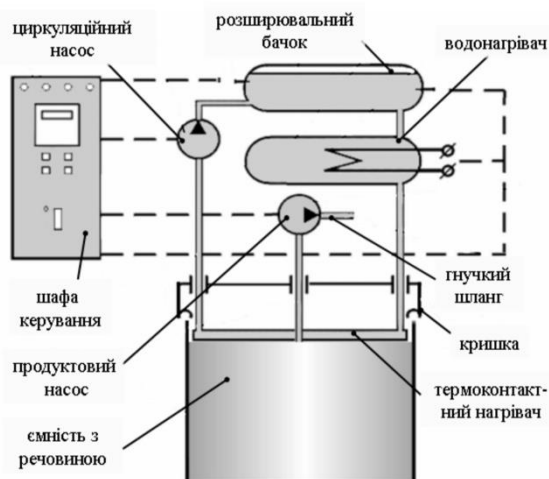


Рисунок 3.3 – Принципова схема установки для термоконтального нагрівання та плавлення

Особливостями даної установки є те, що в ній об'єднані чотири технологічні операції: плавлення, вивантаження, дозування та транспортування розплавленої речовини в одному технологічному циклі, що дає можливість прискорити розплавлення основи та, як наслідок, зменшити витрати енергії. В установці дисковий нагрівач безпосередньо контактує з поверхнею основи, яку необхідно розплавити. Спосіб дозволяє нагрівати та розплавляти лише ту частину основи, яка необхідна, тобто реалізовувати дозований процес плавлення, що дає можливість більш раціонально використовувати енергію. При чому температуру дискового нагрівача в зоні контакту з основою підтримують нижчою температури її деструкції, а на поверхні розплаву – вищою температури її плавлення, а завдяки низькому коефіцієнту теплопровідності не перегріваються нижні шари основи під розплавом, що забезпечує необхідні структурно-механічні властивості та високу якість виготовлених супозиторіїв. Також установка забезпечує регулювання температурного режиму, підібраного для супозиторних основ з різними теплофізичними властивостями, для

забезпечення їх плинності з метою подальшого транспортування їх трубопроводами на наступні стадії виготовлення супозиторіїв [99]. Переваги такої установки представлено на рис.3.4.

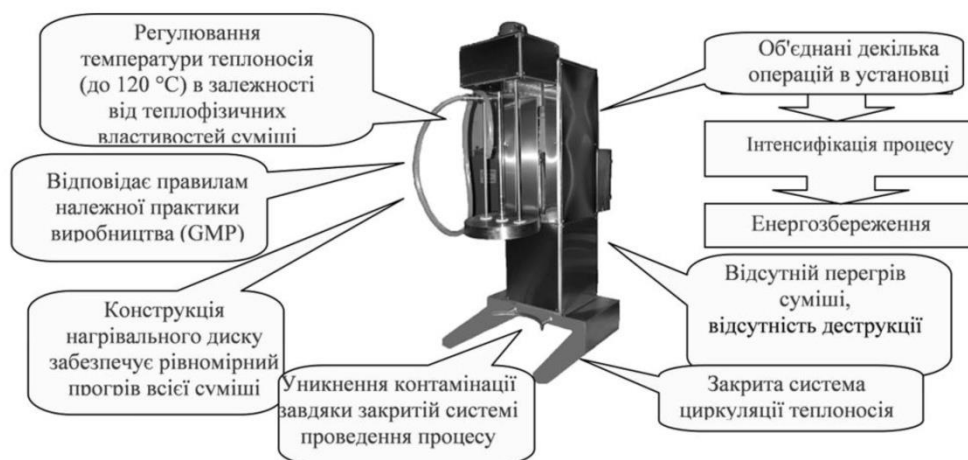


Рисунок 3.4 – Переваги установки для термоконтантного нагрівання та плавлення

Інтенсифікація процесу плавлення досягається збільшенням температури нагрівача, а також створенням однорідного температурного поля на поверхні термоконтантного нагрівача завдяки конструкції апарату.

Завдяки низькому коефіцієнту теплопровідності основа знаходиться у початковому в'язкому стані, а нагрівачається та плавиться при контакті з нагрівачем. В кінці процесу спостерігаються конвективні потоки, що сприяє підтриманню температури розплаву на заданому рівні.

Установк типу «Термобат» для термоконтантного нагрівання та плавлення дозволяє працювати з основами безпосередньо в металевих бочках заводу-виробника, що відповідають стандартам GMP.

На стадії введення лікарських речовин в основу однією з головних задач є те, щоб лікарські речовини були максимально дисперговані і рівномірно розподілені по всій основі. Особливо важливо це, якщо в складі супозиторіїв присутні як гідрофільні, так і гідрофобні речовини.

За традиційною технологію на фармацевтичних підприємствах для змішування основи з лікарськими речовини застосовують реактори з різними мішалками. Процес диспергації здійснюють багатоступенево, як правило, на

окремих кулькових та молоткових млинах із значною втратою лікарських речовин. Ці подрібнені речовини вводять у розплав і здійснюють подальшу диспергацію на трьохвалкових мазетерках. Ці операції здійснюють на різному обладнанні, воно періодичної дії та потребує ретельного виконання правил безпеки, бо шкодить здоров'ю обслуговуючого персоналу. При застосуванні способу диспергування механічними, пропелерними, шнековими, турбінними та іншими мішалками, мають місце великі витрати енергії на подолання сил тертя і в'язких сил в тих зонах, де не діють органи мішалки. Також надмірно витрачається енергія при макроперемішуванні всієї маси речовини для того, щоб забезпечити достатню турбулізацію для отримання необхідної гомогенності. В той же час діючі методи не дають можливості змішувати гідрофільні і гідрофобні речовини без розшарування.

Метод дискретно-імпульсного введення енергії (ДІВЕ) дозволяє виключити ряд трудомістких операцій в технології отримання ЛФ і проводити процеси перемішування, диспергацій та гомогенізацій в одному апараті, внаслідок чого зменшити тривалість цієї стадії отримання супозиторіїв та витрати електроенергії [99].

Гомогенізатори-диспергатори, в яких застосовується метод ДІВЕ мають різні конструкції: РПГ-2000, РПГ-2500 М, АР-3000, АР-3000 М для здійснення і інтенсифікації ряду технологічних процесів, таких як, перемішування, диспергування, гомогенізація, емульгування, розчинення, екстракція, гомогенізація та ін. Інтенсифікація хіміко-технологічних процесів у цих апаратах відбувається за рахунок багатofакторного впливу на оброблюване середовище, що полягає в пульсаціях тиску й швидкості потоку, розвиненій турбулентності, інтенсивній кавітації та схлопуванні кавітаційних пухирців, високих зсувних зусиллях тощо.

На таких гомогенізаторах-диспергаторах проводиться обробка твердих речовин з рідкими за рахунок гідродинамічної дії на гетерогенні системи, що запобігає термічній деструкції, перекристалізації та агломерації, і дає можливість отримати більш гомогенну структуру зі значно подрібненими речовинами. Це у

свою чергу дає можливість збільшити питому поверхню лікарських речовин в ЛФ і змішати гідрофільні та гідрофобні речовини без розшарування.

Низька енергоємність гомогенізаторів-диспергаторів обумовлена тим, що оброблюване середовище є одночасно і джерелом, і об'єктом гідромеханічних коливань, тобто в таких апаратах відсутні проміжні трансформатори енергії, механічна енергія безпосередньо перетворюється в акустичну й кавітаційну енергію, за рахунок цього ККД дії апарата досить високий.

Гомогенізатор-диспергатор АР-3000 входить до агрегату типу «Фарматрон-3000», тому що конструктивно він виконаний з можливістю підключення до діючого на фармацевтичних підприємствах технологічному обладнанню. Агрегат диспергує лікарські речовини з основою, підігріває багатокомпонентний розплав і забезпечує транспортування та рециркуляцію розплаву по технологічним трубопроводам.

Таким чином, для виготовлення вагінальних супозиторіїв доцільно застосовувати ресурсозберігаючу технологію виготовлення супозиторних форм з використанням методів термоконтактного нагрівання та плавлення і дискретно-імпульсного введення енергії на основі вискоефективного обладнання, у яких проводяться тепломасообмінні процеси нагрівання, плавлення, перемішування, диспергації та гомогенізації при отриманні супозиторних ЛФ. Завдяки використанню методу ДІВЕ можливо змішувати гідрофільні та гідрофобні інгредієнти без розшарування.

3.3. Розробка стадій технологічного процесу одержання супозиторіїв

При розробці нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв необхідно урахувати такі основні вимоги, що висувуються до технологічних процесів:

- відтворюваність і надійність технології та виключення факторів, які негативно впливають на процес виробництва;
- мінімальна енергоємність технологічного процесу;
- мінімальна кількість стадій виробництва;

- наявність типового обладнання;
- надійна система контролю якості препаратів у процесі їх розробки, промислового виробництва та зберігання [78].

На підставі фізико-хімічних властивостей інгредієнтів нами запропонована технологія виготовлення супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ в умовах промислового виробництва і розроблена технологічна схема його отримання для фармацевтичних підприємств.

Технологію супозиторіїв (песаріїв) розробляли з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ й допоміжних речовин, їхньої маси та існуючого технологічного обладнання.

На підприємстві мають бути дотримані умови GMP щодо приміщення, обладнання, персоналу та контролю якості виготовлених нестерильних лікарських засобів.

Технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв включає в себе наступні стадії.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.

На вагах в ємності відважують компоненти лікарського засобу – екстракт розторопші олійний, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D, емульгатор № 1, Естерін В 02 – за рецептурною кількістю.

Ємності з відваженою сировиною маркують, закривають кришками і переміщують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

Стадія 2. Приготування супозиторної основи.

В реактор з паровою сорочкою і якірною мішалкою вносять відважену кількість Естеріну В 02, включають обігрів і розплавляють основу за температури 34-36 °С при постійному перемішуванні до утворення однорідної консистенції при перемішуванні рамною мішалкою 15 хв із швидкістю 50 об/хв.

Стадія 3. Приготування супозиторної маси.

До розпавленої супозиторної основи почергово вводять екстракт розторопші, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D за температурою 34-36 °С і все

ретельно перемішують із частотою обертання 54 об/хв протягом 15 хв. Потім підвищують температуру до 55 °С, вносять з проміжної ємності відважену кількість емульгатора № 1 і перемішують з частотою 150 об/хв протягом 20 хв, маса стає однорідною, має рівномірний колір і досягається рівномірний розподіл розподіл компонентів в усіх шарах маси. Суміш в реакторі гомогенізують протягом 10 хв. під вакуумом. Потім по системі трубопроводів за допомогою насосу передають супозиторну масу на стадію формування супозиторіїв.

Стадія 4. Формування та фасування супозиторіїв.

З бункеру автоматичної лінії через дозуючий насос розрахована доза супозиторної маси за температури 35 °С автоматично надходить у відформовані чарунки з плівки полівінілхлоридної. При цьому рівень маси не повинен перевищувати обмежувальну риску. Під час роботи автоматичної лінії періодично (3 рази протягом однієї зміни) контролюють масу супозиторіїв.

Після заповнення верхніх частин чарункових упаковок їх герметизують за допомогою термозварювання. Потім упаковки переміщують в зону охолодження автоматичної лінії. Після охолодження за температури 10-16 °С до повного затвердіння протягом 20 хв. стрічка з чарунковими упаковками поділяється на сегменти по 10 супозиторіїв і передається на стадію упаковки.

Надалі послідовно виконують такі операції як термозварювання верхнього краю контурної упаковки, нанесення номеру серії продукції та розрізання контурної стрічки із супозиторіями №10.

Супозиторії відбраковують при наявності таких дефектів: недостатня наповненість чарунки; наявність бруду на поверхні контурної упаковки; відсутність герметичності; деформація плівкової поверхні.

Кондиційні чарункові упаковки лікарського засобу збирають в збірник, прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію пакування.

Стадія 5. Пакування в пачки та маркування.

Відділ контролю якості відбирає зразок напівфабрикату для контролю зовнішнього вигляду та кількісного вмісту АФІ.

Контурні чарункові упаковки пакують в марковані відповідно аналітично-нормативної документації пачки по 1 упаковці супозиторіїв в пачку. В кожну пачку вкладають інструкцію для застосування. Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках оригінал-макету.

Стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Пачки пакують в групову упаковку на пакувальному столі. В кожну коробку вкладають вкладиш. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу за всіма показниками.

Після підтвердження відповідності серії препарату АНД готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 ° С до відвантаження споживачу.

На основі розробленої технології виробництва вагінальних супозиторіїв складаємо технологічну схему виробничого процесу (рис. 3.5).

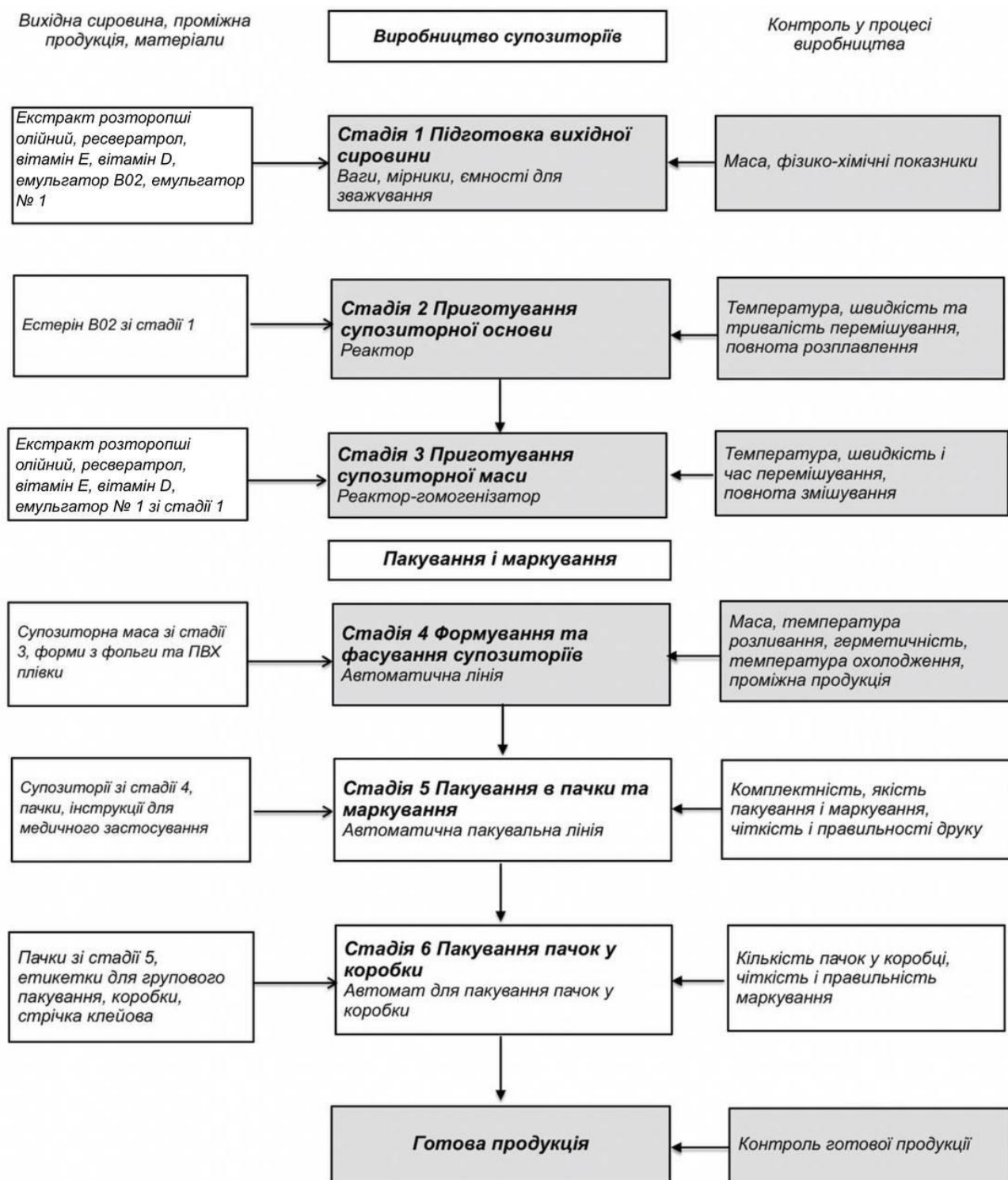


Рисунок 3.5 – Технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв

3.4. Організація контролю якості в процесі виробництва готового продукту

Якість супозиторіїв залежить від багатьох факторів і потребує особливих форм контролю.

Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» [100] при розробці виробничого процесу обов'язково повинні бути зазначені критичні параметри процесу, варіабельність яких може вплинути на критичні показники якості, та які повинні контролюватись з метою забезпечення виробництва продукції необхідної якості (табл.3.1).

Таблиця 3.1 – Критичні параметри процесу виробництва супозиторії вагінальних у контурних чарункових упаковках для лікування ССМ

Критичні стадії технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю
1	2	3	4
Стадія 1. Підготовка вихідної сировини			
Зважування компонентів	Маса АФІ та допоміжних речовин, кг	Згідно з робочим прописом	Ваговий
Стадія 2. Приготування супозиторної основи			
Плавлення Естеріну	Режим процесу плавлення	Тривалість перемішування, частота обертання мішалки, температура плавлення, якість розплавлення	Програмне управління обладнання, термодатчик; Візуальний
Стадія 3. Приготування супозиторної маси			
Введення діючих речовин	Режим процесу перемішування	Температура продукту, режим процесу перемішування	Програмне управління обладнання, термодатчик
Контроль всіх показників проміжної продукції в відповідності зі специфікацією			

Продовження таблиці 3.1

Стадія 4. Формування та фасування супозиторіїв			
Формування супозиторної стрічки	Режим формування контейнерів	Температура формування контейнерів, правильність формування	Програмне управління обладнання; термодатчик; Візуальний
	Правильність маркування	Центрування друку, назви, номеру серії та терміну придатності	Візуальний
Фасування супозиторної маси в однодозову чарункову упаковку	Процес наповнення однодозових чарункових упаковок	Температура продукту в бункері, режим процесу перемішування в бункері, доза наповнення контейнеру	Програмне управління обладнання, термодатчик
	Процес охолодження	Режим процесу охолодження	Програмне управління обладнання, термодатчик
	Процес запайки та розрізання стрічки	Режим процесу запайки та нарізання стрічки, правильність нанесення номеру серії та терміну придатності	Програмне управління обладнання; Термодатчик; Візуально
Контроль герметичності чарункових упаковок в відповідності зі специфікацією			
Стадія 5. Пакування в пачки та маркування			
Упаковка чарункових упаковок в пачки	Зовнішній вигляд упаковки	Правильність номеру серії та терміну придатності	Візуальний
	Зовнішній вигляд пачки	Правильність номеру серії та терміну придатності	Візуальний
Зважування та відбракування	Вага пачки	Наявність чарункової упаковки №20, інструкції з медичного застосування в пачці	Ваговий
Стадія 6. Пакування пачок у коробки			
Упаковка пачок в ящики	Кількість пачок в ящику, якість упаковки	Правильність номеру серії та терміну придатності на груповій етикетці	Візуальний
Готова продукція	Кількісний вихід готової продукції	В відповідності з ПП/ППС	Кількісний
Контроль всіх показників готової продукції в відповідності з МКЯ			

Критичні параметри процесу виробництва супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ було визначено згідно з розробленою технологією з урахуванням вимог, що висуваються до ЛЗ, особливостей АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу.

3.5. Результати контролю супозиторіїв вагінальних

Для контролю фізичної стабільності лікарського засобу, який було розроблено, у формі супозиторіїв фіксували органолептичні показники за температури 25 ± 2 °C і відносної вологості $75 \pm 5\%$ протягом трьох місяців. Візуальний контроль було здійснено на початку випробувань та в точці контролю через три місяці (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Результати контролю супозиторіїв вагінальних

Найменування показника	Вимоги	Свіжоприготовлені	Термін зберігання 3 місяці
1	2	3	4
Опис	Супозиторії торпедовидної форми, матово-білого кольору, без сколів та вкраплень	Відповідає	Відповідає
Однорідність	На поздовжньому зрізі відсутні вкраплення. Допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини	Відповідає	Відповідає
pH	Від 6,27 до 6,57	$6,52 \pm 0,09$	$6,38 \pm 0,03$
Однорідність маси, г	Від 2,85 до 3,15 г (відхилення: $\pm 5\%$)	$3,01 \pm 0,06$	$2,99 \pm 0,05$
Мікробіологічна чистота, в 1 г	Бактерій не більше 10^2 грибів не більше 10^2 Відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	< 10 < 10 відсутні	< 35 < 25 відсутні

За структурою супозиторії однорідні, не спостерігається агрегація та коалесценція часток або їх коагуляція. На поверхні відсутні сколи або чужорідні вкраплення.

Ідентифікацію діючих речовин препарату проводили з використанням методів тонкошарової (ТШХ) та високоефективної рідинної хроматографії.

Показник рН визначали відповідно з вимогами ДФУ потенціометрично. рН х зразків супозиторіїв знаходиться в межах від 6,27 до 6,57.

Визначення середньої маси 20 зразків супозиторіїв проводили відповідно з вимогами ДФУ. Відхилення при визначенні середньої маси складало не більше $\pm 5\%$.

Визначення часу та ступеня розчинення супозиторіїв проводили шляхом контролю 10 зразків препарату. Ступінь розчинення супозиторіїв відповідав вимогам ДФУ.

Дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв виконували згідно вимог ДФУ для нестерильних лікарських засобів.

Контроль мікробної контамінації включає кількісне визначення бактерій та грибів. Згідно з вимогами ДФУ в 1 г препарату допускається не більше 10^2 мікроорганізмів (бактерій та грибів загалом). Не допускається наявність бактерій родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Ступінь мікробної контамінації препарату у формі супозиторіїв оцінювали за виявленням (відсутністю) бактерій родин *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а також за загальною кількістю грибів та бактерій.

Спираючись на результати досліджень, робимо висновки, що серія зразків супозиторіїв, відкладених на зберігання терміном три місяці при обраних температурних режимах, відповідають умовам розробленого проекту аналітично-наукової документації на препарат.

Висновки до розділу 3

У медичній практиці для лікування сечостатевого синдрому менопаузи знаходять застосування багато лікарських форм, серед яких найбільш поширеними є тверді форми. Саме вагінальний шлях введення супозиторіїв дозволяє прискорити ефект від фармакологічної дії лікарського засобу, зумовлює усунення суб'єктивних і клінічних проявів захворювання, сприяє профілактиці вагінальних інфекцій та зменшує вираженість клінічної симптоматики захворювання.

З урахуванням вимог ДФУ до вагінальних супозиторіїв для забезпечення їхньої високої ефективності та нешкідливості були враховані всі фармацевтичні фактори, що впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізичні властивості діючих і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики), технологічні операції, обладнання.

В основу технології отримання супозиторних ЛФ входить комплекс теплообмінних процесів: теплопередача при нагріванні, охолодженні та плавленні; перемішування та розчинення; диспергування та гомогенізація; структурування (отримання зв'язано-дисперсної системи).

Технологія виробництва супозиторіїв була розроблена з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ й допоміжних речовин, їхньої маси та необхідного технологічного обладнання.

Технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв включає в себе наступні стадії: підготовка вихідної сировини, приготування супозиторної основи, приготування супозиторної маси, формування та фасування супозиторіїв, пакування в пачки та маркування, пакування пачок у коробки. Критичні параметри процесу виробництва супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ було визначено згідно з розробленою технологією з урахуванням вимог, що висуваються до ЛЗ, особливостей АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу.

ВИСНОВКИ

Сечостатевий синдром менопаузи є хронічним, прогресуючим станом вульвовагініту, статевих органів і нижніх сечових шляхів, що характеризується набором симптомів, вторинних клінічному стану гіпоестрогенії після початку менопаузи. ССМ включає сукупність сечостатевих, генітальних і соматичних симптомів, які негативно впливають на якість життя.

Враховуючи високу поширеність ССМ у жінок у постменопаузі та значний негативний вплив на якість життя, надання адекватної медичної допомоги та лікування цих симптомів є критично важливими. Місцеві терапевтичні методи зниження симптомів сухості піхви в період менопаузи поділяють на дві основні категорії: замісну гормональну терапію та місцеву додаткову альтернативну терапію.

Дані доказової медицини свідчать на користь вибору лікування сечостатевого синдрому менопаузи рослинними препаратами, тому якості активних фармацевтичних інгредієнтів лікарської форми для вагінального застосування було обрано комбінацію природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулюючими властивостями, які можуть використовуватись для швидкого відновлення слизової оболонки піхви.

З урахуванням вимог ДФУ до вагінальних супозиторіїв для забезпечення їхньої високої ефективності та нешкідливості теоретично та експериментально обґрунтовано фармацевтичні фактори, що впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізичні властивості діючих і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики).

Таким чином, за результатами проведених досліджень було встановлено оптимальний склад лікарського засобу для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування:

екстракт розторопші олійний (0,150 г), ресвератрол (0,150 г), вітамін Е (0,100 г), вітамін D (0,045 г), емульгатор № 1 (0,150), Естерін В 02 (2,405 г).

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи підібрані таким чином, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію, глибоке проникнення, а також належні споживчі властивості.

Технологія виробництва супозиторіїв була розроблена з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ й допоміжних речовин, їхньої маси та необхідного технологічного обладнання.

Таким чином, технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв включає в себе наступні стадії: підготовка вихідної сировини, приготування супозиторної основи, приготування супозиторної маси, формування та фасування супозиторіїв, пакування в пачки та маркування, пакування пачок у коробки. Критичні параметри процесу виробництва супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ було визначено згідно з розробленою технологією з урахуванням вимог, що висуваються до ЛЗ, особливостей АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сучасні погляди на замісну гормональну терапію в пери- та постменопаузі : навчал. посіб. / за ред. В.О. Залізняка. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. 82 с.
2. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 №97(4). P. 1159-68. Doi: 10.1210/jc.2011-3362. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344196; PMCID: PMC3319184.
3. Gold E. B., Crawford S. L., Avis N. E. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am. J. Epidemiol.* 2013. № 178. P. 70–83.
4. Qiu C., Chen H., Wen J. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. № 98. P. 1612–21.
5. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging.* 2019. №36(10). P.897-908. Doi: 10.1007/s40266-019-00700-w. PMID: 31452067; PMCID: PMC6764929
6. Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 №215(6). P.704-711.
7. De Villiers T., Pines A., Panay N. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013. №16.3. P. 316–37.
8. Bachmann G. A., Notelovitz M., Kelly S. J., Thompson C. Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *Clinical Practice in Sexuality.* 1992. № 8(8/9). P. 3-8.
9. Nappi R. E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014. №17. P.3-9.

10. Luthje P., Hirschberg A. L., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014. № 77. P.32-6.
11. Deligdisch-Schor L., Mareş Miceli A. Hormonal Pathology of the Uterus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. doi:10.1007/978-3-030-38474-6.
12. Sayegh R., Awwad J. T. Five decades of hormone therapy research: the long, the short, and the inconclusive. In: Essentials of menopause management. *Springer*. 2017. № 5. P. 12-19.
13. Palacios S., Stevenson J. C., Schaudig K., Lukasiewicz M., Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health*. 2019. № 15. Doi:10.1177/1745506519864009.
14. Lobo R. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017. № 13. P. 220.
15. Pinkerton J.V., Aguirre F.S., Blake J., Hodis H. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017. №24(7). P. 728–753.
16. Stuenkel C., Davis S., Gompel A. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015. №100. P.3975–4011.
17. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas*. 2015. №82. P.308-13.
18. Brockie J. Managing menopausal symptoms: hot flushes and night sweats. *Nurs. Stand*. 2013. №28. P.48-53.
19. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006: CD001500.
20. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013. №20. P.888-902.

21. Paton D. M. Ospemifene for the treatment of dyspareunia in postmenopausal women. *Drugs Today*. 2014. №50. P.357-364.
22. Komm B.S., Mirkin S., Jenkins S.N. Development of conjugated estrogens/bazed oxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids*. 2014. №90. P.71-81.
23. Mendoza N., Abad P., Baro F. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*. 2013. №20. P.754-760.
24. Armeni E., Paschou S. A., Goulis D. G., Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. Doi:10.1016/j.beem.2021.101561 10.1016/j.beem.2021.101561
25. Formoso G., Perrone E., Maltoni S. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. №10. CD008536.
26. Labrie F., Archer D.F., Koltun W. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016. №23. P.243-256.
27. Stefano S., Stavros A., Massimo C. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015. №27. P.504-508.
28. Hutchinson-Colas J., Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas*. 2015. №82. P.342-345.
29. Salvatore S., Nappi R.E., Zerbinati N. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014. №17. P.363-369.
30. Gambacciani M., Levancini M., Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015. №18. P.757-763.
31. Nicoletti G., Cornaglia A.I., Faga A., Scevola S. The biological effects of quadripolar radiofrequency sequential application: a human experimental study. *Photomed Laser Surg*. 2014. №32. P.561-573.

32. Salvatore S., Maggiore U., Athanasiou S. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*. 2015. №22(8). P.845–849.
33. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016. № 19:2. P.151-161. Doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
34. Rad P., Tadayon M., Abbaspour M., Delaviz H. The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. *Iran J. Nurs.Midwifery Res.* 2015. №20(2). P.211-215.
35. Lee A., Lee M. R., Lee H.H. Vitamin D proliferates vaginal epithelium through RhoA expression in postmenopausal atrophic vagina tissue. *Mol. Cell*. 2017. №40(9). P.677–68
36. Keshavarzi Z., Janghorban R., Alipour S., Tahmasebi S., Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2019. Doi:10.1007/s00520-019-04684-6.
37. Traber M. G., Head B. Vitamin E: How much is enough, too much and why! *Free Radic Biol.Med.* 2021. №177. P.212-225. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.028.
38. Radnia N., Hosseini S.T., Vafaei S. Y., Pirdehghan A. The effect of conjugated estrogens vaginal cream and a combined vaginal cream of vitamins D and E in the treatment of genitourinary syndrome. *J. Family Med. Prim. Care*. 2023. №12(3). P. 507-516. Doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1364_22.
39. Dinicola S., Pasta V., Costantino D., Guaraldi C., Bizzarri M. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol*. 2015. №67(6). P.523-31.
40. Sirotkin A. V., Harrath, A. H. Phytoestrogens and their effects. *European Journal of Pharmacology*. 2014. №741. P. 230–236. Doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.057
41. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen J. A., Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*.

- pii.* 2014. №14. P. 00151–00152. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>.
42. Sirotkin A. V. Regulators of Ovarian Functions Nova Science Publishers, Inc, New York, USA, 2014. 194 p.
 43. Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y., Takahashi K. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J. Pharmacol. Sci.* 2014. №124. P.123–128
 44. Rietjens I.M., Sotoca A.M., Vervoort J., Louisse J. Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. № 57. P.100–113.
 45. Bedell S., Nachtigall M., Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. Doi:pii: S0960-0760(12)00256-7. 10.1016/j.jsbmb.2012.12.004.
 46. Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A., Recanatini M. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr. Med. Chem.* 2014. №21. P. 417–436
 47. Yaralizadeh M., Abedi P., Najar S., Namjoyan F., Saki A. Effect of *Foeniculumvulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy inpostmenopausal women: a doubleblind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas.* 2016. №84. P.75–80.
 48. Chen L.-R., Ko N.-Y., Chen L.-R. Isoflavone supplements for menopausal women: a systematic review. *Nutrients.* 2019. №11(11). P. 2649.
 49. Ghaffari P., Hosseininik M., Afrasiabifar A., Sadeghi H., Hosseininik A. The effect of Fennel seed powder on estradiol levels, menopausal symptoms, and sexual desire in postmenopausal women. *Menopause.* 2020. №27 (11). P.1281–1286.
 50. Mahdavian M., Najmabadi K.M., Hosseinzadeh H., Mirzaeian S., Esmaeeli H. Effect of the mixed herbal medicines extract (Fennel, Chamomile, and Saffron) on menopause syndrome: a randomized controlled clinical trial. *J.Caring Sci.* 2019. № 8(3). P.181.

51. Abedi P., Najafian M., Yaralizadeh M., Namjoyan F. Effect of fennel vaginal cream on sexual function in postmenopausal women: a double blind randomized controlled trial. *J. Med. Life*. 2018. №11(1). P.24.
52. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Roudsari R.L. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: a systematic review of randomised controlled trials. *J. Obstet Gynaecol*. 2016. №36. P.51-57.
53. Sritonchai C., Manonai J., Sophonsritsuk A., Cherdshewasart W. Comparison of the effects of Pueraria mirifica gel and of placebo gel on the vaginal microenvironment of postmenopausal women with Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). *Maturitas*. 2020. №140. P.49–54.
54. Suwanvesh N., Manonai J., Sophonsritsuk A., Cherdshewasart W. Comparison of Pueraria mirifica gel and conjugated equine estrogen cream effects on vaginal health in postmenopausal women. *Menopause*. 2017. №24(2). P.210–215.
55. Tit D.-M., Lazar L., Bungau S., Pallag A., Bei D. The evaluation of the effectiveness of phytoestrogens in improving, reduction or suppression of the climacteric symptomatology. *Studia Universitatis "Vasile Goldis" Arad Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)*. 2013. №23(4). P.513.
56. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V., Ferrara N., Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017. №96. P.77–83.
57. Ribeiro A.E., Monteiro N., de Moraes A.V.G., Costa-Paiva L.H., Pedro A.O. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial. *Menopause*. 2019. №26(6). P.643–652.
58. Palma F., Fontanesi F., Facchinetti F., Cagnacci A. Acupuncture or phytoestrogens vs. (E) estrogen plus progestin on menopausal symptoms. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2019. №35(11). P.995–998.

59. Lee H., Choue R., Lim H. Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Nutr Res Pract.* 2017. №11(3). P.223–231.
60. Carmignani L.O., Pedro A.O., Montemor E.B., Arias V.A. Effects of a soy-based dietary supplement compared with low-dose hormone therapy on the urogenital system: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Menopause.* 2015. №22(7). P.741–749.
61. Abdi F., Rahnamaei F. A., Roozbeh N., Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2021. №261. P. 222–235. Doi:10.1016/j.ejogrb.2021.03.039
62. Balk J.L., Whiteside D.A., Naus G., DeFerrari E., Roberts J.M. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2002. №9(4). P.238-242.
63. Paterni I., Granchi C., Katzenellenbogen J.A., Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids.* 2014. №90. P.13-29. Doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012.
64. Karimi G., Vahabzadeh M., Lari P., Rashedinia M., Moshiri M. Silymarin. 2011. №14(4). P. 308-317.
65. de Oliveira D.R., Tintino S.R., Braga M.F. In vitro antimicrobial and modulatory activity of the natural products silymarin and silibinin. *Biomed. Res. Int.* 2015. Doi: 10.1155/2015/292797.
66. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 01.09.2024).
67. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 01.09.2024).
68. Сайт Tabletki. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 01.09.2024).
69. Lykstad J., Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

70. Morris A.L., Mohiuddin S.S. Biochemistry, Nutrients. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
71. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Vitamins*. 2021. № 10.
72. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
73. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
74. Mahdavian M., Mirzaii N., Hosseinzadeh H., Mirzaeian S., Effect of the Mixed Herbal Medicines Extract (Fennel, Chamomile, and Saffron) on Menopause Syndrome: a Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Caring Sci*. 2019. № 8 (3). P. 181-189.
75. Давидова Ю., Лиманська А., Двуліт М., Федорова Н. Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 9-10. С. 17–22. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578> (дата звернення: 27.07.2024).
76. Palacios S., Combalia J., Emsellem C., Gaslain Y., Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod. Health*. 2020. № 26 (1). P. 32-42. URL: doi: 10.1177/2053369119866341 (дата звернення: 27.07.2024).
77. Державна Фармакопея України: в 3 т. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
78. Левачкова Ю. В. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 3(5). С. 23-27.
79. Bowers J.L. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 2000. № 141. P. 3657-3667.

80. Kong X. X. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 374-381.
81. Ресвератрол як антивіковий компонент, що перешкоджає старінню. URL: https://lab-kremovara.com.ua/resveratrol_resveratrol (дата звернення: 27.07.2024).
82. Юр'єв К. Л. Силімарин: ефекти та механізми дії, клінічна ефективність та безпека. Частина III. Нові ефекти та сфери застосування. Поточні клінічні випробування. *Український медичний журнал.* 2011. № 2 (82). С. 54-60.
83. Chen Z., Huo J. R. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. *Neth. J. Med.* 2010. № 68 (6). P. 252-260.
84. Kren V., Valterova D. Silybin and silymarin – new effects and applications. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2005. № 149 (1). P. 29-41.
85. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчал. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
86. Томчук В. В. Вивчення та встановлення показників якості супозиторіїв в ході розробки їх складу та технології. *Український журнал військової медицини.* 2023. № 2. Т. 4. С. 114-118.
87. Державна Фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 6. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 424 с.
88. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 1. Харків: РІРЕГ, 2004. 520 с.
89. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
90. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017. № 18 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18112360> (дата звернення: 08.08.2024).

91. Naderpoor N., Mousa A., Arango L.F.G. Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients*. 2019. № 11(12). 2888. URL: <https://doi.org/10.3390/nu11122888> (дата звернення: 08.08.2024).
92. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1. С. 35–38.
93. Rowe R. C., Sheskey P., Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales-Pharmaceutical Press. 2009. 143 p.
94. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з труфузолом. *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4. С. 126-130.
95. Фуклева Л. А., Пучкан Л. О., Гречана О. В. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю. *Вісник фармації*. 2019. № 2. С. 15-19.
96. Літвінова О. М. Розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв з ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева та чебрецю : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Харків, 2019. 25 с.
97. Азаренко Ю. М. Супозиторії. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/702/supozitorii> (дата звернення: 03.09.2024).
98. Бенюк В. О., Курочка В. В., Олешко В. Ф., Момот А. А. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 5(60). С. 51-56.
99. Грабов Л. М., Посунько Д. В., Степанова О. Є. Використання методів термоконтактного нагрівання та дискретно-імпульсного введення енергії в технології одержання супозиторіїв. *Промислова теплотехніка*. 2016. Т. 38. №1. С. 31-40.
100. СТ-Н МОЗУ42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка: Настанова МОЗ України. Київ: МОЗ України, 2011. 16 с.

101. Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи» у журналі. *Health & Education*. 2024. № 3. С.121-128.

ДОДАТОК





**INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL
CONFERENCE**

**VECTORS OF SCIENCE, EDUCATION AND
TECHNOLOGY DEVELOPMENT IN THE
CONTEXT OF GLOBALIZATION**

Book of abstracts



December 20, 2023

**Tampere,
Finland**





**INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL
CONFERENCE**

**VECTORS OF SCIENCE, EDUCATION AND
TECHNOLOGY DEVELOPMENT IN THE
CONTEXT OF GLOBALIZATION**

Book of abstracts

**December 20, 2023
Tampere,
Finland**



International scientific-practical conference "Vectors of science, education and technology development in the context of globalization": conference proceedings

УДК 33
ББК 65

International scientific-practical conference "Vectors of science, education and technology development in the context of globalization": conference proceedings (Tampere, Finland, December 20, 2023). Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. 55 pages.

The collection of abstracts presents the materials of the participants of the International scientific-practical conference "Vectors of science, education and technology development in the context of globalization":

Bila Tserkva National Agrarian University
SHEI "Pryazovskyi State Technical Univeristy"
Військова академія (м. Одеса)
Волинський національний університет імені Лесі Українки
ГО Український Центр Психології "Душа"
Донецький національний університет імені Василя Стуса
Київський національний університет будівництва і архітектури
Київський національний університет технологій та дизайну
Криворізький державний педагогічний університет
Національна академія внутрішніх справ
Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т. Г. Шевченка
Одеський національний морський університет
Українська військово-медична академія
Український державний університет науки і технологій
Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Хмельницький національний університет
Хмельницький інститут соціальних технологій Університету "Україна"



© Авторы тез, 2023

© Center for financial-economic research, 2023

© International Center of Social Sciences and Humanities, 2023

Офіційний сайт: <http://www.economics.in.ua>

International scientific-practical conference "Vectors of science, education and technology development in the context of globalization": conference proceedings

<i>Satyr L., Kalinin M.</i> FORMATION OF AN AGRICULTURAL MARKETING SYSTEM	30
<i>Сеник І. С.</i> НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ПРОВЕДЕННЯ ДІАГНОСТИКИ СТРАТЕГІЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ПІДПРИЄМСТВА.....	32
SECTION 4. PSYCHOLOGICAL SCIENCES	34
<i>Волошина В. В.</i> ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ.....	34
<i>Лисенко М. С.</i> ПСИХОЛОГІЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ-УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ ЯК СКЛАДОВА СОЦІАЛЬНОЇ РОБОТИ	36
<i>Шиманова О. С.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РЕЗИЛЕНТНОСТІ НА РОЗВИТОК ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ЗРОСТАННЯ СЕРЕД ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕЖИВАЮТЬ ТРАНСГЕНЕРАЦІЙНУ ТРАВМУ	38
SECTION 5. BIOLOGICAL SCIENCES	40
<i>Касянчук І. М.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОШИРЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ГРИПУ ТА ГРВІ У ВОЛИНСЬКІЙ ТА МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ.....	40
SECTION 6. PHARMACEUTICAL SCIENCES	43
<i>Роїк О. М., Мустафаєва К. І.</i> ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНУ Е В ЗАСОБАХ ДЛЯ ІНТИМНОЇ ГІГІЄНИ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ.....	43
SECTION 7. TECHNICAL SCIENCES.....	46
<i>Ігнатенко О. О.</i> ВИКОРИСТАННЯ ПІДЙОМНИХ МОДУЛІВ ПРИ ЗВЕДЕНІ ВЕЛИКОПРОЛЬОТНИХ ПОКРИТТІВ ПРОМИСЛОВИХ ОБ'ЄКТІВ.....	46
<i>Корнієць Т. Є., Смаркалова А. К.</i> ОГЛЯД РИНКУ НЕЗАЛЕЖНИХ ІНСПЕКЦІЙНИХ КОМПАНІЙ УКРАЇНИ	51
<i>Храмов О. М., Гайдусь А.</i> МЕТОДИКА НАВЧАННЯ КОДУВАННЯ ДАНИХ У ШКІЛЬНОМУ КУРСІ ІНФОРМАТИКИ.....	54

SECTION 6

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Роїк О. М.

кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри промислової фармації,
Київський національний університет технологій та дизайну

Мустафаєва К. І.

Київський національний університет технологій та дизайну

**ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНУ Е В ЗАСОБАХ ДЛЯ ІНТИМНОЇ ГІГІЄНИ
ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ
СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ**

Менопауза – це фізіологічний період у житті жінки, пов'язаний зі згасанням функції яєчників і, відповідно, зниженням рівня статевих гормонів. Тим не менш, цей процес зупинити неможливо, проте можна підтримати якість життя на достойному рівні. Для будь-якої жінки симптоми менопаузи важко сприйняти, тому жінкам часто призначають замісну гормональну терапію (ЗГТ), але, природньо є категорії жінок, яким замісна гормональна терапія протипоказана [1].

Середній вік настання менопаузи становить 51 рік. З огляду на те, що середня тривалість життя збільшилась, більшість жінок можуть розраховувати прожити майже 40 % свого життя після менопаузи. Проте, незалежно від того, коли і як це відбувається, жінки переживають менопаузу по-різному [2].

Одним із симптомом менопаузи є атрофія піхви, або атрофічний вагініт. У більшості випадків причиною атрофічних змін репродуктивних органів є дефіцит естрогенів. Враховуючи той факт, що кожна друга жінка в період менопаузи зазнає змін у піхві, та неадекватність досліджень альтернативних методів лікування, існує явна потреба в додаткових дослідженнях негормональних препаратів місцевої дії [3].

Сечостатевий синдром менопаузи (ССМ) – це сукупність симптомів і ознак, пов'язаних із зниженням рівня статевих естрогенів, включаючи зміни великих і малих статевих губ, клітора, пристінок піхви і входу у піхву, тканин піхви, уретри та сечового міхура. Це хронічний, прогресуючий стан, який вражає до 50% жінок у період менопаузи і навряд чи покращиться без лікування. ССМ також може включати сухість статевих органів, печіння та подразнення; відсутність змащення та біль при статевому акті, симптоми прискорених покликів до сечовипускання, дизурія, рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів [2]. Синдром супроводжується зниженням вмісту глікогену в слизовій оболонці і, як наслідок збільшення вагінального рН, зниження кількості

епітеліальних поверхневих клітин у ПАП-тесті, що вказує на високий рівень атрофії [3].

Загалом місцеві терапевтичні методи зниження симптомів сухості піхви в період менопаузи поділяють на дві основні категорії: замісну гормональну терапію (ЗГТ) та місцеву додаткову альтернативну терапію. Однак, препарати ЗГТ, що містять естрадіол або кон'югований естроген мають ряд побічних симптомів, таких як: тазовий біль, подразнення піхви, виділення з піхви, вагінальна кровотеча та чутливість грудей. Враховуючи ці ускладнення, жінки в період постменопаузи звертаються до альтернативних методів лікування для полегшення симптомів ССМ. Наприклад, згідно опитування, 33,5% жінок, в період менопаузи використовували додаткові альтернативні методи лікування [3].

Існує припущення, що місцеве застосування вітаміну Е має регенеративну дію, покращує статевий акт, і може зменшити диспареунію шляхом загоєння атрофії рани [4]. Застосування вітаміну Е в якості змазувальної речовини, рекомендується для лікування атрофії піхви як альтернатива місцевій естрогенній терапії. Він не викликає миттєвих змін у нижніх відділах репродуктивної системи, але його тривале застосування у високих дозах може полегшити 50% вікових вульвовагінальних захворювань.

Вітамін Е широко відомий як потужний антиоксидант та має протизапальні властивості. Вітамін Е входить до категорії жиророзчинних сполук, складається з двох основних груп: токофероли та токотрієноли. Кожну групу можна додатково розділити на чотири різні ізомери, тобто альфа, бета, гамма та дельта, залежно від присутності та положення метильної групи (груп) як бічного ланцюга. Як правило, вітамін Е складається з хроманольного кільця та ізопреноїдного або фітильного бічного ланцюга. Токофероли мають довгий і насичений бічний ланцюг, тоді як токотрієноли відрізняються від токоферолів наявністю ненасичених подвійних зв'язків на бічному ланцюзі. Це також пояснює вищу спорідненість токотрієнолів до ліпідної мембрани порівняно з токоферолами. Вітамін Е, зокрема α -токоферол має легкий спосіб отримання та доступний до споживання переважною більшістю населення світу. Вітамін Е привернув увагу дослідників як потенційний допоміжний засіб для лікування різних розладів завдяки його чудовим антиоксидантним і протизапальним властивостям [5].

Вчені лікарні університету Гхаем проводили порівняльні дослідження (односліпе рандомізоване контрольоване дослідження) ефекту крему на основі естрогену і супозиторіїв з вітаміном Е. Дослідження були схвалені комітетом з етики Мешхедського університету медичних наук. В експерименті брали участь 60 жінок в менопаузі, 30 з яких використовували вагінальні супозиторії з вітаміном Е, а інші 30 жінок - крем на основі естрогену. Дослідження тривали 12 тижнів. Вплив гормонального та альтернативного лікування оцінювали на

4-му, 8-му та 12-му тижнях. В результаті експерименту, було встановлено, що після терапії з використанням вагінальних супозиторіїв з вітаміном Е, та крему на основі естрогену, спостерігалось покращення стану при сечостатевого синдрому менопаузи при терапії обома препаратами. З іншого боку, повідомлялося про кілька ускладнень при місцевій вагінальній гормональній терапії. Тому, використання альтернативних методів лікування, з використанням вітаміну Е, настійно рекомендується жінкам, особливо тим, хто шукає альтернативу гормональному лікуванню [3].

Отже, використання в лікарських засобах для лікування ССМ вітаміну Е, може призвести до покращення лабораторних показників вагінальної атрофії (вагінального рН), які можна порівняти з ефектами місцевого естрогену в довгостроковій перспективі.

Завдяки своїм антиоксидантним ефектам вітамін Е може пригнічувати ліпооксигеназу та циклооксигеназу, запобігати окисленню ненасичених жирних кислот і, згодом, пригнічувати утворення простагландинів. Це також може підвищити толерантність до болю та зменшити больові відчуття за рахунок збільшення внутрішньої секреції опіоїдів [6].

Вітамін Е часто використовується в кремах і лосьйонах для шкіри, так як він відіграє важливу функцію у підтриманні здоров'я шкіри та позитивно впливає на загоєння опікових ран. Таким чином, використання вітаміну Е у формі вагінальних супозиторіїв може зменшити диспареунію та вагінальну сухість піхви. Тому, актуальним є розробка нових лікарських засобів для інтимної гігієни для полегшення симптомів ССМ.

Список літератури

1. Feduniw S, Korczyńska L, Górski K, Zgliczyńska M, Bączkowska M, Byrczak M, Kociuba J, Ali M, Ciebiera M. The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Dec 29;15(1):160.
2. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019 Oct;36(10):897-908.
3. Golmakani N, Parnan Emamverdikhan A, Zarifian A, Sajadi Tabassi SA, Hassan-zadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2019 May;30(5):831-837.
4. Ziagham S, Abbaspour Z, Abbaspour MR. The comparison between the effects of hyaluronic acid vaginal suppository and vitamin E on the treatment of atrophic vaginitis in menopausal women. *J Arak Uni Med Sci*. 2012;15(6):57-64
5. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020 Dec 8;15:9961-9974.

Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

HEALTH & EDUCATION

Випуск 3



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Roik Olena, Minska Anna, Matyushenko Irina MARKET RESEARCH OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTI HAEMORRHAGIC DRUGS.....	111
Roik Olena, Mustafaieva Karyna DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF VAGINAL SUPPOSITORIES FOR THE TREATMENT OF MENOPAUSAL GENITOURINARY SYNDROME.....	121
Smishko Roman, Lyzhniuk Viktoriia STUDY OF THE RANGE OF ANTIHISTAMINES IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE.....	129
Udovytskyi Vladyslav, Bessarabov Volodymyr DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DETERMINING THE RATE OF DOPAMINE OXIDATION IN A MODEL CHEMICAL SYSTEM.....	138
Shevchenko Vyacheslav, Sahaidak-Nikitiuk Rita, Zakharko Natalia RISK ASSESSMENT IN THE DEVELOPMENT OF INJECTABLE DRUG MANUFACTURING TECHNOLOGY AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT.....	147

THERAPY AND REHABILITATION

Bilevych Denys, Khudetskyi Ihor MODERN VIEWS ON PELVIC TILT: CHARACTERISTICS, DIAGNOSIS, PREVALENCE.....	153
Vynogradov Oleg CHANGES IN THE FUNCTIONAL INDICATORS OF THE MAXILLO-FACIAL REGION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE TEMPO-MANDIBULAR JOINT UNDER THE INFLUENCE OF THE PHYSICAL THERAPY	158
Hohol Roman THE INFLUENCE OF PHYSICAL THERAPY ON MARKERS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE TEMPOMANDIBULAR JOINT IN PERSONS WITH ITS DYSFUNCTION.....	165
Kravets Andrii PECULIARITIES OF CORRECTION OF GERIATRIC STATUS IN ELDERLY PATIENTS WITH SARCOPENIC OBESITY AND HIP OSTEOARTHRITIS.....	173

PROFESSIONAL EDUCATION

Demianchuk Mykhailo, Artemenko Liudmyla, Dovhalets Oksana, Perekhodko Nataliia, Demianchuk Tetiana UPDATING REQUIREMENTS FOR THE TRAINING OUTCOMES OF FUTURE NURSING PROFESSIONALS IN MEDICAL ACADEMIES: FROM KNOWLEDGE, SKILLS, AND ABILITIES TO COMPETENCIES.....	181
Yefremova Oksana METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE TRAINING OF FUTURE PEDIATRIC DENTISTS BY MEANS OF SITUATIONAL AND COMMUNICATIVE MODELS OF PROFESSIONAL INTERACTION.....	187
Kiriiienko Taras, Kaminskyy Valery, Koval Andrii ANALYSIS OF THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF THE MODULAR SYSTEM OF EDUCATION IN MEDICAL UNIVERSITIES OF UKRAINE.....	193
Rezunova Valeriia, Nashyvanko Olha FORMATION OF FOREIGN LANGUAGE PROFESSIONAL COMMUNICATIVE COMPETENCE OF FUTURE DOCTORS THROUGH INNOVATIVE TEACHING METHODS.....	200

УДК 615.11:616.035: 618:15

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.14>

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

Роїк Олена Миколаївна,
кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри промислової фармації,
Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0000-0002-9502-2290

Мустафасва Карина Ісмаїлівна,
здобувач вищої освіти,
Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0009-0006-9327-5020

У статті розглядається використання альтернативних негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи через місцеве застосування лікарських препаратів у формі супозиторіїв на основі екстрактів рослинної сировини та вітамінів.

Установлено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку недостатня кількість лікарських препаратів для полегшення виявів клімактеричних симптомів та є необхідність розробити нові засоби в різних лікарських формах для місцевого лікування сечостатевого синдрому менопаузи. Ураховуючи високу поширеність ССМ у жінок у постменопаузі та значний негативний вплив на якість життя, надання адекватної медичної допомоги та лікування цих симптомів є критично важливими.

Як активні фармацевтичні інгредієнти лікарського засобу для вагінального застосування у формі супозиторіїв обрано комбінацію природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулювальними властивостями, а саме: ресвератрол (фітоалексин), який є рослинним гормоном з естрогеноподібною дією; силімарин (екстракт Розторопши плямистої extractum Silybi marianii L.) як природна композиція біологічно активних речовин; вітамін Е, місцеву дію якого можливо порівняти з ефектами естрогену; вітамін D, хімічна будова якого подібна до стероїдів. Така комбінація здатна чинити антиоксидантну, протизапальну, імунomodulatory та локальну протекторну дію на слизові оболонки піхви.

Розроблено оптимальний склад лікарського засобу для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування.

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи дібрано так, щоб забезпечити лікарському засобу необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості.

На підставі фізико-хімічних властивостей інгредієнтів запропоновано технологію виготовлення супозиторіїв вагінальних для лікування сечостатевого синдрому менопаузи в умовах промислового виробництва й розроблено технологічну схему його отримання для фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: сечостатевий синдром менопаузи, лікарський засіб, фармацевтична розробка, вагінальні супозиторії, місцеве застосування, активні фармацевтичні інгредієнти, технологічна схема виробництва.

Roik Olena, Mustafaieva Karyna. Development of technology for the production of vaginal suppositories for the treatment of menopausal genitourinary syndrome

The article considers the use of alternative non-hormonal methods of treatment of genitourinary syndrome of menopause through the local application of drugs in the form of suppositories based on plant extracts and vitamins.

It has been established that there is an insufficient amount of drugs available on the domestic pharmaceutical market to alleviate the manifestations of climacteric symptoms, and there is a need to develop new drugs in various dosage forms for the local treatment of genitourinary menopause syndrome. Given the high prevalence of PMS in postmenopausal women and the significant negative impact on quality of life, the provision of adequate medical care and treatment of these symptoms is critically important.

A combination of natural substances with pronounced regenerative, antiseptic, anti-inflammatory and immunostimulating properties was chosen as the active pharmaceutical ingredients of the dosage form for vaginal use, namely resveratrol (phytoalexin), which is a plant hormone with an estrogen-like effect; silymarin (extract of milk thistle extractum Silybi marianii L.) as a natural composition of biologically active substances; vitamin E, the local effect of which can be compared with the effects of estrogen; vitamin D, the chemical structure of which is similar to steroids. This combination is able to exert antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and local protective effects on the vaginal mucosa.

The optimal composition of the medicinal product for the treatment of genitourinary syndrome of menopause has been developed in the form of vaginal suppositories for local use.

The ratio of components of vaginal suppositories for the treatment of genitourinary syndrome of menopause is selected in such a way as to provide the drug with the necessary pharmacological effect and proper consumer properties.

Based on the physico-chemical properties of the ingredients, a technology for manufacturing vaginal suppositories for the treatment of genitourinary menopause syndrome in industrial production conditions was proposed, and a technological scheme for its production was developed for pharmaceutical enterprises.

Key words: genitourinary syndrome of menopause, medicine, pharmaceutical development, vaginal suppositories, local application, active pharmaceutical ingredients, technological scheme of production.

Вступ. Сечостатевий синдром менопаузи (далі – ССМ), раніше відомий як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт або урогенітальна атрофія, є хронічним, прогресувальним станом вульвовагініту, статевих органів і нижніх сечових шляхів, що характеризується набором симптомів, вторинних клінічному стану гіпоестрогенії після початку менопаузи [1].

У 2014 році Міжнародне товариство з вивчення жіночого сексуального здоров'я та Північноамериканське товариство менопаузи дійшли висновку, що ССМ є всеосяжним і більш точним терміном для опису виявів зовнішніх статевих, урологічних і сексуальних наслідків, спричинених гіпоестрогенією під час менопаузи [2]. Крім того, нова термінологія матиме менше соціальної стигматизації, що полегшить жінкам відкрито говорити з лікарем про наявність симптомів, пов'язаних з настанням менопаузи. ССМ містить сукупність сечостатевих, генітальних і соматичних симптомів, які негативно впливають на якість життя [3]. До генітальних симптомів належать сухість піхви, печіння, свербіж та біль. Сечостатеві симптоми містять часті позиви до сечовипускання, дизурію, тазовий біль, ніктурію, стресове нетримання сечі, гематурію, рецидивувальну інфекцію сечовивідних шляхів. Крім того, ССМ суттєво впливає на сексуальне життя жінки, а саме: відсутність змащення, дискомфорт або біль, зниження лібідо, кровотеча або кров'янисті виділення під час статевого акту [4]. ССМ часто буває прогресувальним та переходить у хронічну форму [5]. Для жінок із помірними або важкими генітальними симптомами негативний вплив на якість життя можна порівняти з впливом хронічних захворювань, як-от артрит і хронічне обструктивне захворювання легень [6]. Анонімне опитування майже 4 000 жінок у постменопаузі показало, що майже 45 % респондентів скаржилися на вагінальні симптоми, причому більшість із них повідомили про негативний вплив цих симптомів на життя [7].

Ураховуючи поширеність ССМ у жінок у постменопаузі та значний негативний вплив на якість життя, надання адекватної медичної допо-

моги та лікування цих симптомів є критично важливими [8].

Загалом місцеві терапевтичні методи зниження симптомів сухості піхви в період менопаузи поділяють на дві основні категорії: замісну гормональну терапію (далі – ЗГТ) та місцеву додаткову альтернативну терапію.

ЗГТ є ефективним засобом лікування симптомів менопаузи, включно з вазомоторними симптомами та сечостатевим синдромом менопаузи. Проте є групи жінок, які мають низку протипоказань для використання ЗГТ через наявність високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Крім того, під час лікування раку молочної залози не рекомендується приймати естроген, хоча власне саме лікування часто викликає симптоми ССМ унаслідок хіміотерапії та/або антигормональної терапії. Уважається, що вагінальна естрогенна терапія має сприятливий профіль безпеки, як порівняти з пероральним естрогеном: низькі дози, які використовують для вагінальної терапії, не підвищують рівень естрадіолу в сироватці вище нормального діапазону постменопаузи, а обсерваційні дослідження та систематичні огляди не показали підвищення ризику для венозної тромбоемболії (далі – ВТЕ) або серцево-судинних захворювань [9; 10]. Однак довгострокових проспективних даних щодо безпеки естрогензалежного раку та ризику ВТЕ бракує через відсутність рандомізованих контрольованих досліджень (далі – РКД) [9]. Недіагностована вагінальна кровотеча теж є абсолютним протипоказанням до використання вагінального естрогену з додатковими відносними протипоказаннями щодо естрогензалежних онкологічних захворювань і підвищеного ризику ВТЕ. Тому терапією першої лінії для усунення симптомів вагінальної сухості та диспареунії в жінок, які мають виражені протипоказання до ЗГТ, рекомендовано негормональні методи лікування, тобто використання зволожувальних кремів, супозиторіїв, вагінальних гелів тощо.

На вітчизняному фармацевтичному ринку недостатня кількість лікарських препаратів (далі – ЛП) для полегшення виявів клімактерич-

них симптомів. Тому необхідно розробити нові ЛП в різних лікарських формах для місцевого лікування ССМ, що збереже працездатність жінок у період менопаузи та забезпечить їм належну якість життя.

Мега та завдання – розробити технологію виробництва вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ на основі лікарської рослинної сировини й вітамінів групи D та E.

Методи дослідження. Для розробки технології виготовлення лікарського засобу використано бібліометричний метод, а саме проведено аналіз публікацій у науково-практичних виданнях, здійснено огляд наукової літератури, специфікацій обладнання. У процесі дослідження використано методики Державної фармакопеї України (далі – ДФУ) з визначення показників якості супозиторіїв [11–13]. Визначення часу повної деформації супозиторіїв проводили згідно з ДФУ 1 вид., с. 505; визначення показника температури плавлення проводили відкритим капілярним методом згідно з ДФУ 1 вид., с. 27; середню масу та однорідність визначали згідно з ДФУ 2.0, Т.1, п. 2.9.5, рН – згідно з ДФУ 2.0, Т.1, п. 2.2.3, однорідність дозованих одиниць – згідно з ДФУ 2.0, Т.1 п. 2.9.40.

Об'єктами дослідження були активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ): екстракт розторопші олійний, ресвератрол, вітамін E, вітамін D та допоміжні речовини (супозиторна основа, емульгатор).

Результати й обговорення. Проаналізовані літературні дані доказової медицини засвідчили, що ефективним у лікуванні ССМ є ЛЗ, які містять препарати рослинного походження фітоестрогенної дії [14]. Як активні фармацевтичні інгредієнти (далі – АФІ) лікарської форми для вагінального застосування обрано комбінацію природних речовин з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулювальними властивостями, які використовують для швидкого відновлення слизової оболонки піхви.

Ресвератрол як фітоалексин є рослинним гормоном з естрогеноподібною дією через його структурну схожість з діетилstilбестролом, завдяки чому може зв'язуватися з рецептором естрогену, активуючи транскрипцію естрогеназалежних генів [15]. Ресвератрол, як й інші фітоестрогени, можна застосовувати топічно (місцево), оскільки він здатний інгібувати фермент 5-альфа-редуктазу. У такому разі ресвератрол бажано поєднувати з іншими фітоестрогенами [16].

Олійний екстракт розторопші плямистої (*Oil extractum Silybi mariani (L.)*) становить жиророзчинну маслянисту рідину від жовтого до коричневого кольору. Екстракт розторопші плямистої є джерелом силімарину. Силімарин – природна композиція біологічно активних речовин, що міститься в плодах розторопші плямистої (*Fructus Silybi Mariae*) і налічує 7 флаволігнанів, 1 флавоноїд (сукупно близько 83 %) та додаткові поліфеноли та жирні кислоти (сукупно близько 17 %) [17].

Використання в лікарських засобах для лікування ССМ вітаміну E може призвести до покращення лабораторних показників вагінальної атрофії (вагінального рН), що можна порівняти з ефектами місцевого естрогену в довгостроковій перспективі [18]. Хімічна будова вітаміну D подібна до стероїдів, його олійний розчин здійснює антиоксидантну, протизапальну, імунomodulatory та локальну протекторну дію на слизові оболонки [19].

Як оптимальну та ефективну лікарську форму для лікування ССМ обрали вагінальні супозиторії. Супозиторії як дисперсні системи містять дисперсійне середовище (супозиторна основа) і дисперсну фазу (лікарські речовини у твердому чи рідкому стані – розчин, емульсія, суспензія або комбінація цих систем), яка рівномірно розподілена в дисперсійному середовищі.

На підставі наукових даних та результатів досліджень розроблено оптимальний склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ дібрано так, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості (зручність використання, безпечність при застосуванні, стійкість при зберіганні тощо).

Технологія приготування ЛЗ є одним із фармацевтичних факторів, що впливає на стабільність та ефективність готового ЛЗ. При розробці технології ЛЗ у формі супозиторіїв необхідно враховувати температурний режим введення технологічного процесу та фізико-хімічні властивості розробленого ЛЗ.

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних досліджень супозиторіїв вагінальних установлено специфікаційні характеристики розробленого ЛЗ, що наведено в табл. 2.

З отриманих експериментальних результатів, що наведені в табл. 2, установлено, що розроблений ЛЗ за специфікаційними характеристиками відповідає вимогам ДФУ.

Таблиця 1

Склад вагінальних супозиторіїв для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Найменування компонентів	Кількість
	г
Екстракт розторопші олійний (м. ч. флаволігнанів у перерахунку на силімарин 2,73 %)	0,150
Ресвератрол	0,150
Вітамін Е	1,49 МО
Вітамін D	1500 МО
Емульгатор № 1	0,150
Естерін В 02	2,434
Загальна маса на один супозиторій	3,000

Таблиця 2

Специфікаційні характеристики вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ

Показники якості	Вимоги проєкту МКЯ	Методи контролю
Опис	Супозиторії у формі овулі, білого кольору із жовтуватим відтінком, рівномірного забарвлення, без тріщин та сколів. На зрізі однорідні, без механічних включень	Органолептичний ДФУ 2.0
Однорідність	На поздовжньому зрізі супозиторіїв вагінальних відсутні вкраплення та інші прояви неоднорідності	Візуально, ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5.
Середня маса	2,86–3,14 г	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.9.5
Температура плавлення	не більш ніж 37 °С	ДФУ 1.0, с. 27
Час повної деформації, хв	не перевищує 15 хв	ДФУ 1 вид., с. 505
pH	6,0–8,0	ДФУ 2.0, Т.1, пункт 2.2.3
Однорідність дозованих одиниць	85–115 %	ДФУ 2.0, Т.1 пункт 2.9.40

Під час розробки ЛЗ у формі супозиторіїв було враховано основні вимоги, що висувають до технологічних процесів: відтворюваність і надійність технології, виключення факторів, які негативно впливають на процес виробництва; мінімальна енергоємність технологічного процесу; мінімальна кількість стадій виробництва; наявність типового обладнання; надійність системи контролю якості препаратів у процесі розробки, промислового виробництва та зберігання [20].

Технологічний процес промислового виробництва вагінальних супозиторіїв передбачає такі стадії.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.

На вагах у ємності відважують компоненти лікарського засобу – екстракт розторопші олійний, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D, емульгатор № 1, Естерін В 02 – згідно з прописаною в рецептурі кількістю. Усі АФІ та допоміжні речовини відважують на електронних вагах. Ємності з відваженою сировиною маркують, накривають

кришками й перемішують на ділянку виготовлення супозиторної маси.

Стадія 2. Приготування супозиторної основи.

У реактор з паровою сорочкою і якірною мішалкою вносять відважену кількість Естеріну В 02, вмикають обігрів і розплавляють основу за температури 34–36 °С при постійному перемішуванні до утворення однорідної консистенції.

Стадія 3. Приготування супозиторної маси.

До розплавленої супозиторної основи по чергово вводять екстракт розторопші, ресвератрол, вітамін Е, вітамін D і все ретельно перемішують. Потім вносять з проміжної ємності відважену кількість емульгатора № 1 і перемішують. Суміш у реакторі гомогенізують протягом 10 хв під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом активних речовин в усіх шарах по системі трубопроводів за допомогою насоса передають супозиторну масу на стадію формування та фасування супозиторіїв.

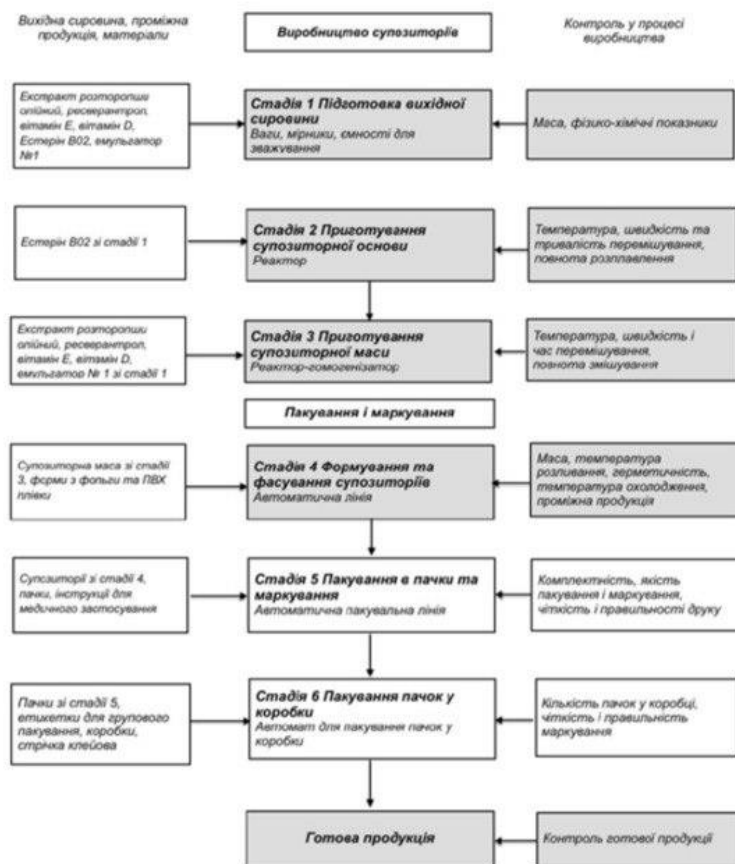


Рис. 1. Технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв

Стадія 4. Формування та фасування супозиторіїв.

З бункера автоматичної лінії через дозувальний насос розрахована доза супозиторної маси автоматично надходить у відформовані чарунки з плівки полівінілхлоридної. Під час роботи автоматичної лінії періодично (тричі протягом однієї зміни) контролюють масу супозиторіїв.

Після заповнення верхніх частин чарункових упаковок їх герметизують за допомогою термозварювання. Потім упаковки переміщують у зону охолодження автоматичної лінії. Після охолодження за температури 10–16 °С до повного затвердіння протягом 20 хв стрічка з чарунковими упаковками поділяється на сегменти, які містять по 10 супозиторіїв, і передається на стадію упаковки.

Надалі послідовно виконують такі операції, як термозварювання верхнього краю контурної упаковки, нанесення номера серії продукції та роз-

різання контурної стрічки із супозиторіями № 10.

Супозиторії відбраковують за наявності таких дефектів: недостатня наповненість чарунки, наявність бруду на поверхні контурної упаковки, відсутність герметичності, деформація плівкової поверхні. Кондиційні чарункові упаковки лікарського засобу збирають у збірник, прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію пакування.

Стадія 5. Пакування та маркування.

Відділ контролю якості відбирає зразок напівфабрикату для контролю зовнішнього вигляду та кількісного вмісту АФІ.

Контурні чарункові упаковки пакують у марковані відповідно аналітично-нормативної документації пакети по 1 упаковці супозиторіїв у пачку. У кожену пачку вкладають інструкцію для медичного застосування. Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках оригінал-макету.

Стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Пачки пакують у групову упаковку на пакувальному столі. У кожному коробку вкладають листівку. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізів за всіма показниками.

Після підтвердження відповідності серії препарату аналітично-нормативній документації готовий лікарський засіб разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °C до відвантаження споживачу.

На основі розробленої технології виробництва вагінальних супозиторіїв складено технологічну схему виробничого процесу (рис. 1).

Висновки. За результатами проведених досліджень встановлено оптимальний склад ЛЗ для

лікування ССМ у формі вагінальних супозиторіїв для місцевого застосування: екстракт розторопші олійний (0,150 г), ресвератрол (0,150 г), вітамін Е 1,49 МО, вітамін D 1500 МО, емульгатор № 1 (0,150 г), Естерін В 02 (2,434 г).

Співвідношення компонентів вагінальних супозиторіїв для лікування ССМ дібрано так, щоб забезпечити ЛЗ необхідну фармакологічну дію та належні споживчі властивості.

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних досліджень супозиторіїв вагінальних встановлено специфікаційні характеристики розробленого ЛЗ.

На підставі фізико-хімічних властивостей інгредієнтів запропоновано технологію виготовлення супозиторіїв вагінальних для лікування ССМ в умовах промислового виробництва й розроблено технологічну схему його отримання для фармацевтичних підприємств.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S. A. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. № 215(6). P. 704–711. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>.
2. Mastroianni J., Thompson J. A., Shifren J. L., Zuckerman A. L., Pereira K. Improving the identification of genitourinary syndrome of menopause through the utilization of the Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire. *Menopause*. 2020. № 27. P. 1295–1301.
3. Kim H. K., Kang S.Y., Chung Y. J., Kim J. H., Kim M. R. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J. Menopausal Med.* 2015. № 21. P. 65–71.
4. Gabes M., Knüttel H., Stute P., Apfelbacher C. J. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause*. 2019. № 26. P. 1342–1353.
5. Sturdee D. W., Panay N., International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010. № 13(6). P. 509–522. URL: <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
6. DiBonaventura M., Luo X., Moffatt M., Bushmakina A. G., Kumar M., Bobula J. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *Journal of women's health*. 2015. № 24(9). P. 713–722. URL: <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5177>.
7. Constantine G. D., Graham S., Clerinx C., Bernick B. A., Krassan M., Mirkin S., Currie H. Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post reproductive health*. 2016. № 22(3). P. 112–122. URL: <https://doi.org/10.1177/2053369116632439>.
8. Nappi R. E., Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010. № 67(3). P. 233–238. URL: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.001>.
9. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020. № 27(9). P. 976–992. URL: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
10. Manson J. E., Goldstein S. R., Kagan R., Kaunitz A. M., Liu J. H., Pinkerton J. V., Rebar R. W., Schnatz P. F., Shifren J. L., Stuenkel C. A., Gass M. L., Utian W. H., Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause. Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*. 2014. № 21(9). P. 911–916. URL: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000316>.
11. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 1. 1128 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с. ISBN 978-966-97390-5-6
13. Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. Державна фармакопея України. 1-е вид. Харків : РІПЕГ; 2001. 556 с.
14. Давидова Ю., Лиманська А., Двудіт М., Федорова Н. Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 9–10. С. 17–22. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578>.

15. Kong X. X. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 374–381.
16. Bowers J. L. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000. № 141. P. 3657–3667.
17. Юр'єв К. Л. Силімарин: ефекти та механізми дії, клінічна ефективність та безпека. Частина III. Нові ефекти та сфери застосування. Поточні клінічні випробування. *Український медичний журнал.* 2011. № 2 (82). С. 54–60.
18. Роїк О. М., Мустафаєва К. І. Використання вітаміну Е в засобах для інтимної гігієни як альтернативне місцеve лікування сечостатевого синдрому менопаузи. *Vector of science, education and technology development in the context of globalisation: international scientific-practical conference, Tampere, Finland, December 20, 2023. Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. С. 43–45.*
19. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017. № 18 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18112360>.
20. Левачкова Ю. В. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2019. № 3(5). С. 23–27.

REFERENCES

1. Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 704–711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
2. Mastroianni, J., Thompson, J.A., Shifren, J.L., Zuckerman, A.L., & Pereira, K. (2020). Improving the identification of genitourinary syndrome of menopause through the utilization of the Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire. *Menopause*, 27, 1295–1301.
3. Kim, H. K., Kang, S. Y., Chung, Y. J., Kim, J. H., & Kim, M.R. (2015). The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J. Menopausal Med.*, 21, 65–71.
4. Gabes, M., Knüttel, H., Stute, P., & Apfelbacher, C. J. (2019). Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause*, 26, 1342–1353.
5. Sturdee, D. W., Panay, N., & International Menopause Society Writing Group (2010). Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 13(6), 509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
6. DiBonaventura, M., Luo, X., Moffatt, M., Bushmakina, A. G., Kumar, M., & Bobula, J. (2015). The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *Journal of women's health*, 24(9), 713–722. doi: 10.1089/jwh.2014.5177.
7. Constantine, G. D., Graham, S., Clerinx, C., Bernick, B. A., Krassan, M., Mirkin, S., & Currie, H. (2016). Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post reproductive health*, 22(3), 112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
8. Nappi, R. E., & Kokot-Kierepa, M. (2010). Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*, 67(3), 233–238. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.001.
9. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel (2020). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 27(9), 976–992. doi:10.1097/GME.0000000000001609.
10. Manson, J. E., Goldstein, S. R., Kagan, R., Kaunitz, A. M., Liu, J. H., Pinkerton, J. V., Rebar, R. W., Schnatz, P. F., Shifren, J. L., Stuenkel, C. A., Gass, M. L., Utian, W. H., & Working Group on Women's Health and Well-Being in Menopause (2014). Why the product labeling for low-dose vaginal estrogen should be changed. *Menopause*, 21(9), 911–916. doi: 10.1097/GME.0000000000000316.
11. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. 2-e vyd. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»; 2015. T. 1. 1128 s.
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopovnennia 4. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. 600 s. ISBN 978-966-97390-5-6
13. Derzhavne pidpriemstvo Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 1-e vyd. Kharkiv: RIREH; 2001. 556 s.
14. Davydova, Yu., Lymanska, A., Dvulit, M., & Fedorova, N. (2021). Rol ne hormonalnykh metodiv likuvannia sechostatevoho syndromu menopauzy: suchasni pohliady. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*, 9-10, 17–22. URL: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578> [in Ukrainian].
15. Kong, X. X. (2011). Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J. Endocrinol. Invest.* 11, 374–381.
16. Bowers, J. L. (2020). Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 141, 3657–3667.
17. Yur'iev, K. L. (2011). Sylimarin: efekty ta mekhanizmy dii, klinichna efektyvnist ta bezpeka. Chastyna III. Novi efekty ta sfery zastosuвання. Potochni klinichni vyprobuvannia. *Ukrainskyi medychnyi zhurnal*, 2 (82), 54–60 [in Ukrainian].
18. Roik, O. M., & Mustafaieva, K. I. (2023). Vykorystannia vitaminu E v zasobakh dlia intymnoi hihieny yak alternatyvne mistseve likuvannia sechostatevoho syndromu menopauzy. *Vector of science, education and technology development in*

the context of globalisation: international scientific-practical conference. Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH [in Ukrainian].

19. Del Pinto, R., Ferri, C., & Cominelli, F. (2017). Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J. Mol. Sci.*, 18 (11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18112360>.

20. Levachkova, Yu. V. (2019). Metodolohiia stvorennia vahinalnykh supozytoriiv na osnovi kombinatsii pryrodnykh ta syntetychnykh rehovyn. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3(5) [in Ukrainian].