

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: Розробка складу та технології зволожуючого засобу для лікування
сечостатевого синдрому менопаузи

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118 Б1Б

напряму підготовки (спеціальності)

226«Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Лихограй Анастасія Андріївна

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник к.фарм.н. Глущенко О.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент доцент Ємельянова О.І.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ 2023

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ	5
1.1 Проблематика жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи	5
1.2 Стадії старіння репродуктивної системи жінки	7
1.3 Методи лікування сечостатевого синдрому менопаузи	14
1.4 Використання зволожуючих засобів для лікування сечостатевого синдрому менопаузи	26
Висновки до розділу 1	28
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗВОЛОЖУЮЧОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ	29
2.1 Вибір концепції дослідження	29
2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин як об'єктів досліджень	30
2.3 Методи дослідження	39
Висновки до розділу 2	43
РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА МОДЕЛЬНОГО ЗРАЗКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	44
3.1 Характеристика обраного складу лікарського засобу та допоміжних речовин	44
3.2 Технологічний процес та схема виробництва ЛЗ у формі гелю для лікування сечостатевого синдрому менопаузи	50
Висновки до розділу 3	54
ВИСНОВКИ.....	55
ДОДАТКИ	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	60
SUMMARY.....	72

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CCM	Сечостатевий синдром менопаузи
BVA	Вульвовагінальна атрофія
NAMS	North American Menopause Society
ISSWSH	International Society for the Study of Woman's Sexual Health
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ФСГ	Фолікулстимулюючий гормон
ЛГ	Лютеїнізуючий гормон
TEBB	Трансепідермальна втрата води
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
КАФ	Кількість антральних фолікулів
АМГ	Антимюллеровий гормон
REVIVE	Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes
ДФУ	Державна Фармакопея України
ГЛЗ	Готові лікарські засоби
ЛРС	Лікарська рослинна сировина
АТХ	Анатомно-терапевтично-хімічний;
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт;
ДФУ	Державна Фармакопея України;
ЄС	Європейський Союз;
ЛЗ	Лікарський засіб;
ЛП	Лікарський препарат;
ГК	Гіалуронова кислота
ДРЛЗ	Державний реєстр лікарських засобів;
НД	Нормативна документація;
CAS	Chemical Abstracts Service;
GMP	Good manufacturing practice.
ІПС	Інформаційно-пошукова система

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи стає все більш актуальною та потребує нових лікувальних стратегій щодо лікування симптомів менопаузи. За даними ВООЗ, до кінця 2030 р. 1,2 млрд. жінок будуть перебувати у постменопаузі. Симптоми сечостатевої синдрому менопаузи (ССМ) вражають понад 50 % жінок середнього та старшого віку. Вони можуть бути хронічними та прогресуючими та потребують належного догляду та лікування. Зазвичай, для лікування симптомів ССМ використовують замісну гормональну терапію, проте існують протипокази для категорій жінок, яким не рекомендовано використовувати замісну гормональну терапію. Тому, актуальним є розробка нових негормональних лікарських засобів зволожувачої дії для полегшення симптомів ССМ.

Мета дослідження. Мета полягає в обґрунтуванні методологічних підходів щодо розробки складу та технології зволожуючого засобу у формі гелю для лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

Завдання:

- дослідити проблематику жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи;
- розглянути стадії старіння репродуктивної системи жінок, атрофічні зміни сечостатевої системи, клінічні прояви, симптоми, пов'язані з центральною нервовою системою та сексуальною функцією;
- описати методи лікування сечостатевого синдрому менопаузи, розглянути альтернативні методи лікування симптомів менопаузи та загального стану здоров'я жінки;
- обрати концепцію дослідження, охарактеризувати активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, встановити фармако-технологічні та фізико-хімічні показники готового лікарського засобу;

- обґрунтувати зручну та ефективну лікарську форму для лікування симптомів СММ;
- розробити стадії технологічного процесу одержання гелю в умовах фармацевтичного виробництва;

Новизна та значення одержаних результатів.

Обґрунтовано та розроблено оптимальний склад та технологію зволожуючого засобу для лікування сечостатевого синдрому менопаузи у формі гелю. Дана лікарська форма є безпечною, зручною у використанні та економічно доцільною.

Апробація результатів дослідження. Результати випускної кваліфікаційної роботи апробовано на конференції.

Публікації.

1. Лихоград А. А., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Використання зволожуючих засобів для лікування сечостатевого синдрому менопаузи. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.326-328.

Структура роботи. Випускна кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 97 найменувань та одного додатка. Робота викладена на 73 сторінках друкованого тексту, містить 9 таблиць, 13 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

1.1. Проблематика жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи

На сьогодні, у зв'язку зі збільшенням середньої тривалості життя, майже 30–40 % свого життя жінки живуть у стані менопаузи. За даними ВООЗ, до кінця 2030 р. 1,2 млрд. жінок будуть перебувати у постменопаузі [1, 2].

"Менопауза" означає "кінець менструацій". Природна менопауза (яка зазвичай називається "менопауза") без уточнення "природна") - це повне припинення менструацій з природних, фізіологічних причин, пов'язаних із генетично детермінованим виснаженням фолікулярного резерву (повним або частковим), і її діагностичною ознакою є відсутність менструацій упродовж 12 міс., тобто вона діагностується ретроспективно. Виснаження фолікулярного резерву призводить до гіпоестрогенемії та високої концентрації в крові фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Природна менопауза розвивається у віці від 42 до 60 років (медіана -51,4 року), а якщо менопауза виникає у віці, молодшому за 40 років, то її розглядають як патологічну, і цей стан називається первинною яєчниковою (оваріальною) недостатністю.

Проблема жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи стає все більш актуальною та потребує нових лікувальних стратегій щодо симптомів менопаузи. Приблизно кожна друга жінка постменопаузального періоду має симптоми, пов'язані з сечостатевим синдромом менопаузи (ССМ). Термін «ССМ» був введений після конвенції щодо перегляду номенклатури Міжнародного товариства з вивчення жіночого сексуального здоров'я (ISSWH) та замінює терміни «вульвовагінальна атрофія» (ВВА) та «атрофічний вагініт» або «урогенітальна атрофія», які використовувалися раніше. Одним із найчастіших вульвовагінальних симптомів ССМ у

менопаузі є сухість піхви, яка спричиняє дискомфорт та погіршення якості життя, та пов'язана зі зниженням рівня естрогенових рецепторів (ER; як α , так і β) [3].

Симптоми сечостатевої системи, пов'язані з менопаузою, вражають понад 50% жінок середнього та старшого віку [4, 5, 6]. Вони можуть бути хронічними та прогресуючими і навряд чи покращаться з часом, без належного догляду та лікування [5, 6].

1.2 Стадії старіння репродуктивної системи жінки

За кілька років до припинення овуляцій рівень гонадотропінів у крові починає підвищуватися, а естрогенів і прогестерону - знижуватися, і нерідко з'являються ановуляторні кровотечі. При цьому вміст ФСГ підвищується більше, ніж лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що відображає недостатню в системі зворотного зв'язку пригнічувальну дію естрогенів або інгібіну, або обох факторів. Стромальні клітини яєчників під впливом підвищеної секреції ЛГ починають виробляти більше андростендіону і в незначних кількостях - естрогену. Більша частина циркулюючого естрадіолу у період менопаузи починає утворюватися з естрогену, який у свою чергу утворюється шляхом конверсії андростендіону в периферичних тканинах.

Рівень прогестерону в крові становить у менопаузу лише 30% того, що відзначається в молодих жінок, причому він надниркового походження.

Рівень андрогенів також знижений у постменопаузальному періоді. Вміст андростендіону знижується у крові наполовину в порівнянні з концентрацією, яка спостерігається у молодих жінок, і він в основному надниркового походження. Рівень тестостерону знижується меншою мірою — приблизно на 25%, і він утворюється з андростендіону, а також секретується яєчниками та наднирниками. Рівні дегідроепіандростерону та дегідроепіандростерон сульфату (ДЕАС) також знижуються з віком, хоча вони продукуються практично тільки

наднирниками.

Природним, вчасним віком настання менопаузи для сучасних жінок вважають 45-55 років.

За термінами настання клімаксу виділяють:

- передчасна менопауза (виснаження яєчників, клімакс настає до 40 років);
- пізня менопауза – (у 55 і більше років у жінки все ще бувають регулярні місячні)

Іноді на настання менопаузи можуть впливати штучні причини: курси хіміотерапії або опромінення, тотальне видалення матки з яєчниками, первинна недостатність яєчників страждають близько 1% жінок).

В періоді настання менопаузи вирізняють кілька стадій: передменопауза, менопауза та постменопауза (рис. 1.1).

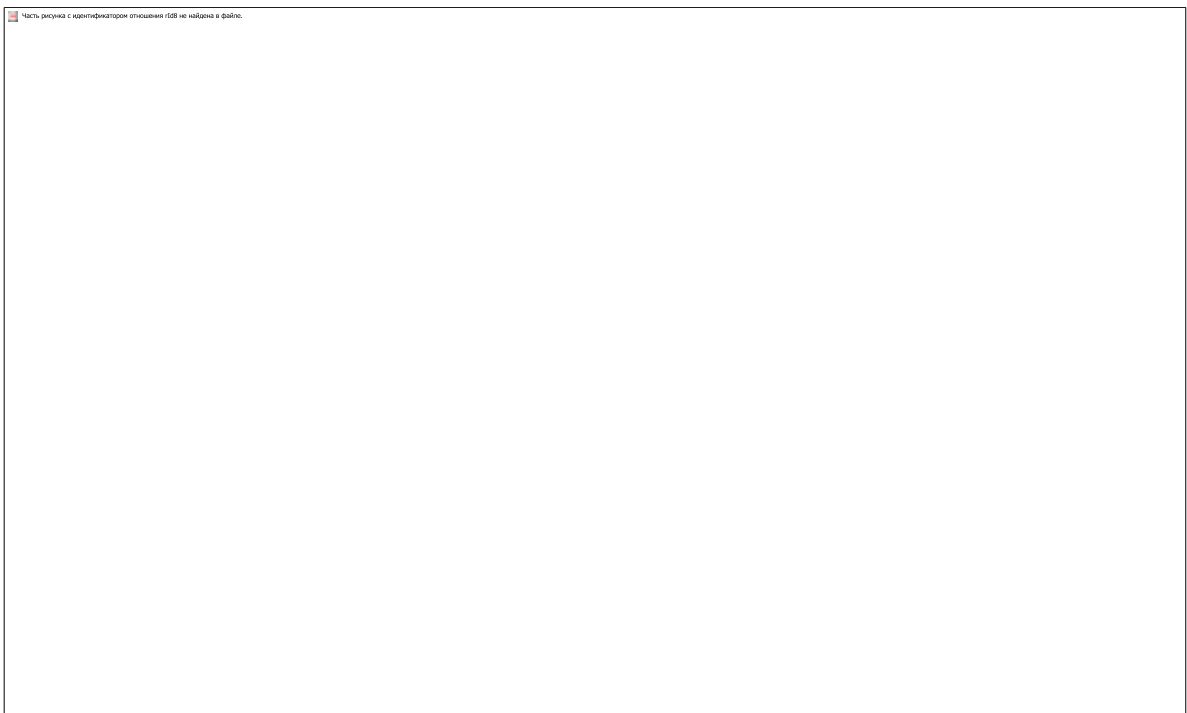


Рисунок 1.1 Етапи менопаузи

Робоча група зі старіння репродуктивної системи у жінок запропонувала класифікацію його стадій - стадії репродуктивного старіння + 10 (STRAW+10, Stages of Reproductive Aging Workshop), частина якої, що стосується тільки менопаузи, представлена в таблиці 1.1. У цій класифікації

дається визначення пізнього репродуктивного віку, менопаузного переходу, передменопаузи, менопаузи та постменопаузи [7]. Менопаузний перехід, або передменопауза, починається в середньому за 4 роки до останнього менструального циклу і включає цілу низку фізіологічних змін, які можуть порушувати якість життя жінки.

Таблиця 1.1

Стадії старіння репродуктивної системи жінки, починаючи з передменопаузи (STRAW+10)

Останні місячні (ОМ)						
Стадії	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Термінологія	Менопаузний перехід		Постменопауза			
	ранній	пізній	рання			піздня
	Передменопауза					
Тривалість	варіабельна	1-3 роки	2 роки (1+1)	3-6 років	до кінця життя	
Головні критерії						
Менструальний цикл	Варіабельної тривалості. Відмінності в тривалості постійно ≥ 7 днів між сусідніми циклами	Інтервали аменорей ≥ 60 днів				
Додаткові критерії						
Ендокринні ФСГ АМГ Інгібін В	варіабельний низький низький	>25 МЕ/л низький низький	варіабельний низький низький	стабільний дуже низький дуже низький		
Кількість антральних фолікулів	низька	низька	дуже низька	дуже низька		
Описуємі ознаки						
Симптоми	Вазомоторні можливі		Вазомоторні з великою вірогідністю		наростають симптоми урогенітальної атрофії	

Пізній репродуктивний вік

Як видно з таблиці 1.1 у пізньому репродуктивному віці перед настанням менопаузального переходу, в сироватці рівень інгібіну починає знижуватися, рівень ФСГ трохи підвищується, а рівень естрадіолу зберігається в нормальному діапазоні, проте рівень прогестерону в лютеїнову фазу знижується, і знижується, відповідно, фертильний потенціал. Менструальний цикл овуляторний, але фолікулярна фаза стає коротшою (наприклад, 10, а не 14 днів), і це виникає зазвичай у віці близько 40 років.

Період переходу до менопаузи (менопаузальний перехід)

У середньому до 47-річного віку фолікулярний потенціал яєчників починає вичерпуватися, що проявляється зміною інтервалу між менструаціями, характером менструальних кровотеч і супроводжується нестабільністю рівня статевих гормонів у крові та характерними симптомами. Цей період називається менопаузним переходом або пременопаузою. Жінки, зазвичай, помічають, що інтервал між менструаціями збільшився зі звичайних у репродуктивний період 25-35 днів до 45-50 днів (на відміну від його скорочення в пізній репродуктивний період). У ранню фолікулярну фазу рівень ФСГ у крові високий, але не постійно. Початкова стадія менопаузального переходу називається ранньою у класифікації STRAW+10 (табл. 1.1) Після початкового подовження менструальних циклів їхня циклічність через деякий час узагалі пропадає, виникають епізоди аменореї, і підвищується частота ановуляторних циклів. Слід зауважити, що не у всіх жінок зміни менструального циклу відбуваються в зазначеній послідовності. Чим більше порушена регулярність менструальних циклів, тим значніші розмахи коливань концентрації в крові ФСГ і естрадіолу.

У період переходу до менопаузи також знижуються рівні інгібіну В у сироватці, антимюллерового гормону (АМГ) і кількість антральних фолікулів (КАФ). Незважаючи на це, інгібін В, АМГ і КАФ не використовують для оцінки менопаузального статусу.

Загалом у менопаузний перехід інтенсивність менструальних кровотеч зменшується, хоча в деяких випадках вона може і збільшуватися. Оцінка кровотечі проводиться окремо за двома параметрами: виражена (>80 мл) і тривала (>7 днів).

Менопауза

Після кількох років нерегулярних менструальних циклів у жінки менструації припиняються повністю. Дванадцять місяців аменореї вважаються клінічною ознакою менопаузи і в класифікації STRAW+10 називаються "постменопауза" (табл. 1.1). Останній менструальний цикл визначається ретроспективно - тільки після 12 міс. аменореї. Хоча медіана природної менопаузи становить 51,4 років, її початок залежить від багатьох чинників (генетика, паління тощо). У межах останнього менструального циклу рівень ФСГ у сироватці стабілізується, потім поступово підвищується протягом кількох років до 70-100 МО/л, після чого знижується з віком.

Клінічні прояви

Найчастішим симптомом менопаузного переходу / передменопаузи та ранніх постменопаузних років є припливи, проте, спостерігаються й інші характерні симптоми: сухість піхви, порушення сну, виникнення депресії. Зв'язок із менопаузою таких симптомів, як болі в суглобах і зниження пам'яті менш зрозумілий та вивчений.

Симптоми менопаузи викликають тривогу та занепокоєння у жінок, тому, що вони виникають у той життєвий період, коли жінки відіграють важливу роль у суспільстві, сім'ї та на роботі. Гормональні зміни, що починаються під час менопаузного переходу, впливають на багато біологічних органів та систем. Відповідно, ознаки та симптоми менопаузи включають розлади центральної нервової системи, зміни обміну речовин, ваги, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату, атрофія сечостатевої системи і шкіри, сексуальна дисфункція. Фізіологічною основою цих проявів є дефіцит естрогену. Крім того, доведено, що етнічні, географічні

та індивідуальні фактори також впливають на поширеність і тяжкість симптомів. Більш того, певні симптоми менопаузи можуть бути пов'язані з появою інших розладів і, отже, можуть служити предикторами для оцінки майбутніх ризиків для здоров'я жінок у постменопаузі [8, 9, 10].

Симптоми, пов'язані з центральною нервовою системою

Симптоми, пов'язані з ЦНС - це симптоми, що виникають внаслідок нейробіохімічних змін, які відбуваються після оваріальної недостатності, такі як вазомоторні симптоми, порушення сну, тривога і депресія, мігрень і зміни когнітивних функцій. Приблизно 75% жінок відчувають вазомоторні симптоми під час менопаузи [11].

Атрофічні зміни сечостатевої системи

Епітелій піхви та уретри - естрогенозалежна тканина. Зниження продукції естрогенів веде до зниження секреції слизу і поступової атрофії вагінального і маткового епітелію. У результаті розвивається атрофія піхви - атрофічний вагініт, який супроводжується симптомами сухості, свербіжу піхви і часто диспареунією. Частота сухості піхви в репродуктивному віці, ранньому менопаузальному переході, пізньому менопаузальному переході та протягом перших 3 років постменопаузальної стадії становить 3, 4, 21 і 47% відповідно. Шийка скорочується в розмірах, секреція слизу зменшується. Атрофуються також ендометрій і міометрій. Міома зменшується в розмірах, меншою мірою турбують симптоми ендометріозу. Подібні зміни в сечовому тракті можуть спричинити атрофічний цистит із симптомами нетримання та частого сечовипускання.

Урогенітальні симптоми часто присутні після менопаузи і включають сухість піхви, диспареунію, свербіж і печіння вульви свербіж і печіння вульви, дизурію, прискорені і імперативні позиви до сечовипускання та рецидивуючі інфекції нижніх сечовивідних шляхів [12, 13]. Під час анонімного опитування серед жінок США щодо варіантів лікування вагінальних змін під час менопаузи виявилось, що переважна більшість жінок не виявили бажання звертатися з цими симптомами до своїх лікарів,

що призвело до затримки в лікуванні [14]. Міжнародне дослідження "Вагінальне здоров'я: Розуміння, погляди та ставлення (VIVA) повідомило про поширеність окремих урогенітальних симптомів у великій кількості жінок з вагінальним дискомфортом, а саме: 83% - вагінальна сухість, 42% - біль під час статевого акту, 30 % - мимовільне сечовипускання, 27% болісні відчуття в урогенітальній зоні, 26% - свербіж, 14% - печіння, 11% - біль при дотику до піхви [15]. У тому ж дослідженні 62% жінок з вагінальним дискомфортом повідомили про ступінь вираженості цих симптомів як помірний або сильний [16]. Нещодавнє європейське дослідження спільноти "Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes" (REVIVE), яке охопило в процесі анкетування найбільшу кількість жінок у постменопаузі, підтвердило, що вульвовагінальна атрофія все ще недостатньо діагностується і лікується на недостатньо належному рівні [16]. Встановлено, що дана група симптомів, яка має загальну назву сечостатевої синдром, зазвичай проявляється через 4-5 років після менопаузи за наявності стабільно низького рівня естрогену. Лонгітюдні дослідження (метод досліджень, коли учасників вивчають протягом тривалого часу (до декількох років)), також повідомляють про посилення симптомів нетримання сечі з настанням менопаузи, однак неясно, чи пов'язана ця зміна пов'язана з самим менопаузальним переходом чи з супутнім збільшенням ваги, яке зазвичай відбувається в цей час [17,18]. Також, було встановлено, що збільшення маси тіла на 1 кг асоціюється з вищою частотою нетримання сечі у жінок у середньому віці [18]. Крім того, перехресні дослідження підтвердили, що менопаузний статус сам по собі не є визначальним фактором нетримання сечі, ризик розвитку стресового нетримання сечі зростає при ожирінні, тоді як ризик нетримання сечі при імперативних позивах зростає з віком [19]. Крім того, змішане нетримання сечі позитивно корелює з вищим "Body mass index" (BMI) та гістектомією [19].

Сексуальна функція

Дефіцит естрогенів супроводжується зниженням кровотоку в області піхви та зовнішніх статевих органів, що погіршує стан слизової оболонки піхви, знижує еластичність його стінок, викликає звуження та укорочення піхви, а також атрофію шийки матки. Все це призводить до сексуальної дисфункції у жінок під час менопаузи. Продовження сексуальної активності в період менопаузи може запобігти вказаним змінам навіть за відсутності лікування естрогенами.

Лонгітюдні та перехресні дослідження доводять, що менопаузний перехід пов'язаний зі зниженням сексуального потягу незалежно від віку. Зокрема, менопаузний перехід характеризується зміною сексуального потягу, зумовленого гормонами. Зниження сексуальної функції в передменопаузі найбільше в період між 20 місяцями до ППМ і 1 роком після настання менопаузи і жінки, схоже, демонструють зниження сексуального потягу та збільшення больових відчуттів під час статевого акту починаючи з пізньої передменопаузи. Сексуальна активність продовжує знижуватися, але повільніше, протягом 5 років після ППМ, незалежно від сухості піхви, використання лубрикантів, чи перепадів настрою.

1.3 Методи лікування сечостатевого синдрому менопаузи

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.

Гормональна терапія (ГТ) є ефективним засобом лікування симптомів менопаузи, включаючи вазомоторні симптоми та сечостатевий синдром менопаузи. Заява про гормональну терапію 2022 року Північноамериканського товариства менопаузи» (NAMS) оновлює «Заяву 2017 року про гормональну терапію Північноамериканського товариства менопаузи» та визначає майбутні потреби в дослідженнях. NAMS залучила консультативну групу клініцистів і дослідників у галузі здоров'я жінок і менопаузи для перегляду «Заяви про позицію 2017 року», оцінки нової

літератури, оцінки доказів і досягнення консенсусу щодо рекомендацій, використовуючи рівень доказів для визначення сили рекомендацій і якості доказів. Рекомендації Консультативної групи були розглянуті та схвалені Радою опікунів NAMS.

Гормональна терапія залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів (ВМС) та сечостатевого синдрому під час менопаузи і запобігає втраті кісткової тканини та переломів. Ризики гормональної терапії відрізняються залежно від типу, дози, тривалості застосування, способу введення, часу початку та того, чи використовується гестаген. Лікування має бути індивідуальним із використанням найкращих наявних доказів, щоб максимізувати переваги та мінімізувати ризики, з періодичною переоцінкою переваг та ризиків продовження терапії.

Для жінок віком молодше 60 років або тих, у кого менопауза настала протягом 10 років і не мають протипоказань, співвідношення користь/ризик є сприятливим для лікування ВМС і запобігання втраті кісткової маси. Для жінок, які починають гормональну терапію більше ніж через 10 років після настання менопаузи, або у віці старше 60 років, співвідношення користь/ризик виглядає менш сприятливим через більший абсолютний ризик ішемічної хвороби серця, інсульту, венозної тромбоемболії та деменції. Тривалість терапії повинна бути більшою за задокументованими показаннями, такими як постійний ВМС, із спільним прийняттям рішень і періодичною переоцінкою. Для лікування ССМ, симптоми якого не полегшуються безрецептурним лікуванням у жінок без показань до застосування системної гормональної терапії, рекомендована терапія вагінальним естрогеном у низьких дозах, або інші види терапії (наприклад, вагінальний дегідроепіандростерон або пероральний оспеміфен).

Основні моменти

Ефекти менопаузальної гормональної терапії залежать від клінічних факторів (вік, час з моменту настання менопаузи та наявність супутніх

захворювань), а також від типу гормональної терапії, дози та способу введення.

Трансдермальні естрогени уникають першого проходження через печінку, а наявні дослідження не виявили підвищеного ризику венозного тромбозу; для жінок у постменопаузі з факторами ризику серцево-судинних захворювань або з ожирінням перевага надається трансдермальному шляху гормональної терапії.

Вторинний аналіз досліджень Women's Health Initiative (WHI) показав, що молодші жінки протягом 10 років після менопаузи не мали підвищеного ризику ішемічної хвороби серця або смертності від усіх причин.

У здорових жінок, у яких з моменту настання менопаузи минуло менше 10 років, або молодше 60 років, гормональна терапія є безпечним та ефективним методом лікування менопаузальних симптомів; переваги виходять за рамки контролю вазомоторних симптомів та сечостатевого синдрому менопаузи і включають зниження ризику переломів та цукрового діабету 2 типу (рис. 1.2).

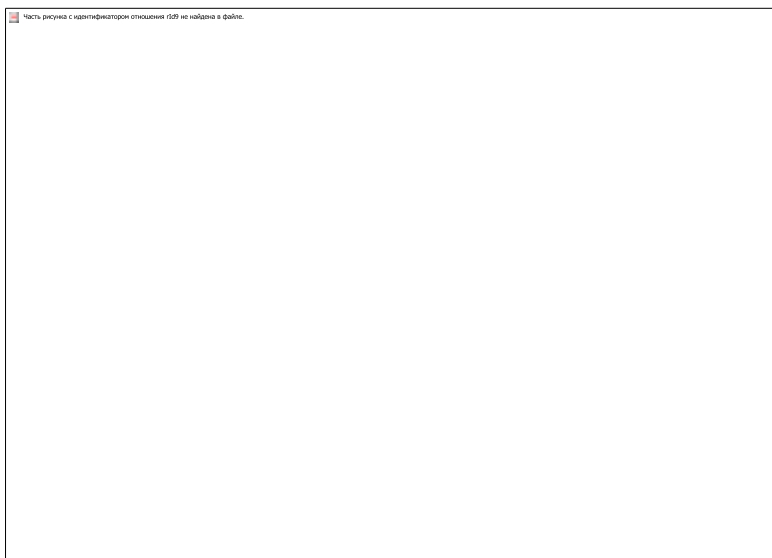


Рисунок 1.2 Гормональна терапія в клімактеричному періоді: концепції, суперечності, підхід до лікування.

Ризик раку молочної залози значно знизився в дослідженні WHI, в якому застосовували тільки естрогени; кон'юговані препарати кінського естрогену містять більше 10 естрогенів, які можуть мати диференційовану

дію на тканину-мішень, що може частково пояснити зниження ризику раку молочної залози.

На ризик раку молочної залози може впливати вибір прогестагену в схемах гормональної терапії; тканинно-селективний естрогенний комплекс дозволяє досягти сприятливого впливу естрогенів без необхідності застосування прогестагену для протидії впливу естрогенів на ендометрій, що дозволяє уникнути потенційного негативного впливу прогестагенів на молочну залозу.

Для тих, хто відчуває втрату функції яєчників у більш ранньому віці, ніж у середньому в популяції, доцільно розглянути можливість початку гормональної терапії не тільки для пом'якшення симптомів, що виникають внаслідок гіпоестрогенії, але й для запобігання довгостроковим наслідкам для здоров'я, пов'язаним з передчасним настанням естрогенної недостатності.

Альтернатива естрогену

Менопауза – це фізіологічний період у житті жінки, проте, 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.

Протягом багатьох років жінки шукали альтернативні методи лікування симптомів менопаузи та загального стану здоров'я. Широко розрекламовані результати дослідження "Ініціатива жіночого здоров'я" призвели до посилення тиску на медичну спільноту з метою пошуку безпечних та альтернативних ліків для жіночого здоров'я. Так, одним із альтернативних методів лікування симптомів менопаузи та загального стану здоров'я є використання фітоестрогенів в період менопаузи.

Фітоестрогени - це нестероїдні сполуки рослинного походження (біологічно активні речовини або їх попередники), що мають естрогеноподібну дію і здатні впливати на перебіг менопаузних симптомів.

Фітоестроген - це будь-яка рослинна сполука, яка структурно або функціонально пов'язана з естрогенами яєчників і плаценти та їх активними метаболітами. Фітоестрогени вперше виявлено у 1926 р., але не було зрозуміло, чи впливають вони на метаболізм людини. Про здатність рослинних агентів усувати припливи стало відомо в 1950-ті роки. У 1992 р. описано чіткий зв'язок між споживанням сої, багатой фітоестрогенами, та зниженням частоти припливів, пов'язаних з менопаузою в країнах з високим споживанням цього продукту в раціоні харчування. Встановлено, що щоденне споживання фітоестрогенів у країнах Східної та Південно-Східної Азії складає близько 20-50 мг на людину у порівнянні з європейськими країнами та США де споживання фітоестрогенів менше 1 мг на людину [20]. Фітоестрогени поділяють на 2 групи: похідні глікозидів – флавоноїди, що включають ізофлавоноїди та куместрани (за структурою відносяться до гетероциклічних фенолам) та лігнани (клас дифенолів) [21]. Фітоестрогени можуть мати агоністичну, частково агоністичну або антагоністичну взаємодію з естрогеновими рецепторами. Використання рослинних фітоестрогенів для репродуктивної терапії має довгу історію, яка відображає вплив цих сполук на естроген-чутливі тканини-мішені. Гіппократ рекомендував дику моркву *Queen Anne's lace* (загальна назва ряду рослин родини *Ariaceae*) для контрацепції. Гранат вважався корисним як засіб від безпліддя, а пилок фінікової пальми вважався таким, що стимулює фертильність у жінок. Корінь *Glossostemon bruguieri* (*moghat*) зазвичай використовували як післяпологовий напій. Ефекти всіх цих фітоестрогенів може змінюватися залежно від концентрації ендогенних естрогенів людини, статі, менопаузного статусу, мінливості мікрофлори товстої кишки та метаболізму. Існує кілька класів фітоестрогенів, вважається, що соєвий білок є одним з найпоширеніших джерел ізофлавоноїдів. До ізофлавоноїдів, які містяться в соєвому білку відносяться дайдзеїн та геністеїн. Лігнани містяться в клітинних стінках і волокнах насіння, фруктів, ягід, овочів, зернових і горіхах. Найпоширенішими джерелами є насіння льону, гарбуза,

соняшника, журавлина, чорний або зелений чай, кава, часник, броколі, висівки та арахіс. Насіння сої складається з 48% білка і 22% олії. Соя входить до складу багатьох продуктів, включаючи дитячі суміші, борошно з ізольованим білком та соєві продукти. Соєві продукти широко доступні, наприклад, соєвий сир, напої, м'ясо, темпе, тофу та заміники м'яса. Додаткова проблема в оцінці ефективності соєвмісних продуктів пов'язана з різноманітністю соєвих бобів. Поживна цінність сої залежить від її сорту та від того, в якій частині Сполучених Штатів вона була вирощена. Місцеві кліматичні умови та тип ґрунту є змінними, які впливають на кількість фітоестрогенів, присутніх у конкретній культурі сої. Існують відмінності в амінокислотному складі між культурами сої. Низький вміст незамінної амінокислоти L-метіоніну обмежує її поживну цінність [20].

На сьогоднішній день найбільш вивчені ізофлавонони геністеїн, дайдзеїн, еквол та гліцитин, які є метаболітами формонетину та біоканіну А, що утворюються в кишечнику з Р-глікозидів. Вони знаходяться в великих кількостях у соєвих бобах та червоній конюшині. Останній містить найбільшу кількість фітоестрогенів – 10–25 мг/г сухої ваги, тоді як у соєвих бобах – приблизно 1,5 мг/г [22].

Механізм дії фітоестрогенів

Існує багато механізмів, за допомогою яких фітоестрогени впливають на конкретні тканини-мішені. Деякі з них опосередковані через естрогенові рецептори альфа (ERa) та бета (ERb). Естрогенові рецептори належать до стероїдних гормонів щитоподібної залози. Дія цих рецепторів опосередковується зв'язуванням ліганду (в даному випадку естрогену) з елементами в енхансерній ділянці генів у тканині-мішені. Цей геномний механізм регулюється транскрипцією генів. Існують також негеномні дії лігандів, що призводять до внутрішньоклітинних сигналів, які впливають на іншу відповідь і не залежать від транскрипції генів. Існує кілька варіантів сплайсингу рецепторів. Обидва рецептори стають факторами транскрипції після зв'язування ліганду (естрогену) і димеризуються. Варіанти сплайсингу

також можуть димеризуватися таким чином, що ці варіанти можуть блокувати або послаблювати транскрипційну активність, опосередковану елементом реакції естрогену стимульовану естрогеном [20]. Розподіл ERa та ERb у тканинах варіюється. Більшість фітоестрогенів переважно зв'язуються з ERb, рецептором естрогену, клонованим з тканини простати. Наприклад, естрадіол-17b зв'язується однаково з ERa та ERb. На відміну від нього, ізофлавіон геністеїн зв'язується з 7-30-кратно вищою спорідненістю до ERb, ніж до ERa. Ізофлавіони можуть вибірково запускати ERb-опосередковані транскрипційні шляхи, або диференційовано запускати транскрипційну активацію, або пригнічення транскрипції за допомогою ERb. Відмінності в спорідненості зв'язування ізофлавіонів до ERa та ERb не пояснюють слабку агоністичну на ERa і потужну агоністичну дію на ERb. Було висловлено припущення, що відмінності в агоністичній дії можуть бути спричинені відмінностями у здатності рекрутувати ко-регулятори, які запускають транскрипційні функції ERa або ERb. Естрадіол неселективно рекрутує ко-регулятори до ERa та ERb, тоді як ізофлавіони вибірково залучають ко-регулятори до ERb. Як результат, ізофлавіони в 10-300 разів ефективніше запускають транскрипційну репресію транскрипції ERb порівняно з активацією. Відмінності в транскрипції можуть пояснювати низьку частоту клінічних ефектів, пов'язаних з менопаузою, в країнах, де жителі споживають дієту з високим вмістом фітоестрогенів. Одна з запропонованих гіпотез полягає в тому, що ERb-селективні ліганди, такі як ізофлавіони, можуть запобігати симптомам менопаузи і менш ймовірно викликати стимулюючий вплив на клітини молочної залози або ендометрію порівняно з естрадіолом-17b, який запускає транскрипційні шляхи ERa [21]. Інші фітоестрогени можуть мати різну спорідненість до ERa та ERb [23]. Наприклад, червона конюшина (*Trifolium pratense*), хміль звичайний (*Humulus lupulus*) та аронія чорноплідна або горобина чорноплідна (*Aronia melanocarpa*) мають стійкі зв'язки з ERa та ERb, тоді як буркун лікарський (*Melilotus officinalis* (L.) Pall.) і корінь солодки (лат. *Glycyrrhiza*) навпаки, не зв'язуються з ERa та ERb. Ці

дослідження важливі для розуміння того, як різні фітоестрогени можуть мати різний вплив на тканини-мішені, і пояснюють відмінності в полегшенні симптомів у жінок у постменопаузі. Варіації в типі препарату або дозах, що використовуються, також можуть пояснювати відмінності у клінічних ефектах.

Лікування генітарного синдрому менопаузи жінок у яких в анамнезі є активний або високий ризик раку молочної залози

Рак молочної залози є найпоширенішим видом раку у жінок США. У 2017 році було діагностовано приблизно 250 000 жінок, переважно в постменопаузі. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 62 роки, і більшість пухлин є гормонально-рецепторними. Це особливо стосується, наприклад, гормональної замісної терапії в період менопаузи, оскільки ця терапія несе в собі ймовірність серйозних побічних ефектів, таких як рак молочної залози. Понад 60% пацієнтів у постменопаузі з раком молочної залози повідомляють про симптоми ВВА, зокрема сухість піхви та диспареунію [24, 25]. Відповідно до узгоджених рекомендацій, схвалених NAMS і Міжнародним товариством з вивчення жіночого сексуального здоров'я, жінкам з раком молочної залози або з високим ризиком раку молочної залози слід пропонувати негормональні методи лікування (наприклад, зволожуючі засоби, лубриканти, фізіотерапію тазового дна, дилататорну терапію) як лікування першої лінії для лікування СММ. Жінкам з високим ризиком раку молочної залози, чиї симптоми не піддаються лікуванню негормональними методами, можна запропонувати низькі дози вагінальної гормональної терапії, як і жінкам з ER-позитивним раком молочної залози, які приймають тамоксифен із стійкими та важкими симптомами, за умови, що вони мають фактори, які вказують на низький ризик рецидиву [26]. Жінки з ER-позитивним раком молочної залози, які приймають інгібітори ароматази, можуть бути кандидатами на низькі дози вагінальної гормональної терапії після консультації з онкологом і ретельного обговорення ризиків і переваг, визнаючи, що навіть невелика кількість

абсорбованого естрогену може вплинути на ефективність препарату. інгібітор ароматази. Застосування вагінальної гормональної терапії у жінок з потрійним негативним захворюванням в анамнезі є теоретично доцільним, але даних бракує. Серед жінок з метастатичним захворюванням рішення про використання низькодозової вагінальної гормональної терапії має враховувати якість життя та потенційну тривалість виживання [26]. Проте, кілька медичних організацій опублікували клінічні рекомендації, в яких рекомендовано використовувати негормональні вагінальні зволожувачі та лубриканти як препарати першої лінії для тих, хто пережив рак молочної залози, також жінки побоюються використовувати ГЗТ та віддають перевагу полегшенню симптомів за допомогою продуктів рослинного походження над фармакологічною терапією [27, 28,29, 30].

Лікарську рослинну сировину (ЛРС) зазвичай використовують в країнах ЄС та США як дієтичні добавки або безрецептурні препарати для полегшення симптомів СММ (використання деяких підтримується трав'яною монографією Європейського агентства з лікарських засобів), зосереджуючись на клінічних даних, профілю безпеки та показів до використання.

ЛРС, активні сполуки, біологічна активність та механізми дії рослин, представлені в табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Лікарська рослинна сировина, активні сполуки, біологічна активність та механізми дії

Вид ЛРС	Активні сполуки	Біологічна активність/ передбачуваний механізм дії
Кореневище клопогона (Cimicifuga racemosa)	Фенольні сполуки (ферулова кислота, ізоферулова кислота та похідні кавової кислоти, циклоартан тритерпенові глікозиди (актеїн, 26-дезоксиактеїн, циміцифугозид)) і фенілпропаноїди, можливо, фітоестрогенний флавоноїд формонетин, N ω -метилсеротонін, 23-O-ацетилшенгманол-3-O- β -D-ксилопіранозид [31, 32, 33].	Модуляція ключових рецепторів ЦНС для терморегуляції, настрою та сну (наприклад, рецепторів серотоніну, дофаміну, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), μ -опіоїдів) [34, 35]. Покращення метаболізму в головному мозку та його загальної діяльності [34, 35]. Модулювання росту та диференціації та мінералізації остеокластів [36, 37].
Вітекс священний Vitex agnus-castus (цнотливе дерево плоди)	Леткі сполуки (ефірна олія), флавоноїди та інші фенольні сполуки, іридоїди, кетостероїд, частол і дитерпеноїди епіхастолу [38, 39, 40, 41] Метоксилований флавонол кастицин (також відомий як вітексикарпін) [42].	Зв'язування з рецепторами дофаміну з наступним зниженням вивільнення пролактину [43,44]. Було запропоновано залучення серотонінергічної системи [45]. Зниження рівня пролактину в сироватці [46].
Насіння примули вечірньої (Oenothera biennis).	20% олії (тригліцеридів), що містить лінолеву кислоту, γ -ліноленову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, олеїнову кислоту, α -ліноленову кислоту, неомилювані речовини [42, 47]	Модуляція імунної відповіді та синтезу простагландинів, цитокінів і медіаторів цитокінів [48].
Насіння пажитника (Trigonella foenum-graecum)	Полісахариди (24–25% галактоманнанів), ефірна олія 0,016%, вторинні метаболіти (протоалкалоїди, тригонеллін, холін), 0,6–1,7% сапоніни (з діосгеніну, ямогеніну, тигогеніну та ін.), стерини (β -ситостерин), флавоноїди. (орієтин, ізоорієтин, ізовітексин) [49]	Активація рецептора естрогену (ER) [50]. Посилення експресії естроген-чутливих генів [51]. Проліферація естроген-залежних клітин молочної залози, а також антипроліферативна дія на декілька клітинних ліній [50, 51, 52, 53]. Підвищення рівня 17 β -естрадіолу в плазмі [50, 54, 55]. Збільшення вільного тестостерону та прогестерону [55]. Зниження рівня фолікулостимулюючого гормону та глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони [55].

У той час як у клінічних дослідженнях було доведено, що клопогон і червона конюшина допомагають зменшити симптоми менопаузи, проте, наявні на даний момент дані не повністю підтверджують використання пажитника, хмелю, валеріани та сої як ЛРС, яка здатна доказово впливати на симптоми менопаузи.

Таблиця 1.3

Лікарська рослинна сировина, активні сполуки, біологічна активність та механізми дії

Вид ЛРС	Активні сполуки	Біологічна активність/ передбачуваний механізм дії
Хміль (<i>Humulus lupulus</i>) суцвіття	Ефірна олія (компоненти: β -мірцен, β -каріофілен, α -гумулен, β -фарнезен, α -селінен, β -селінен, епоксиди гумулену, β -бісаболол, 2-метил-3-бутен-2-ол, а.с.о.) , пренільовані ацилфлороглюциноли (α -кислоти: гумулон, його похідні та β -кислоти: лупулони), пренільовані флаванони (ізоксантогумол, 6-пренілнарінгенін, 8-пренілнарінгенін), халкони (ксантогумол, десметилксантоглюмол), тритерпени, флавоноли та дубильні речовини [56]	Естрогенний ефект [57, 58].
Конюшина червона (<i>Trifolium pratense</i>)	Ізофлаволи формононетин, біоханін А, дайдзеїн і геністеїн, гліцитеїн і прунетин [59, 60].	Активація ER шляхом зв'язування з двома ізоформами: з рецептором естрогену β (ER β) з вищою спорідненістю та з рецептором естрогену α (ER α) з меншою спорідненістю [59]. Зниження рівнів гонадотропін-релізінг-гормону, ФГ та ЛГ [61]. Антиоксидантна активність, інгібування тирозинкінази і модуляція транспорту іонів [59].
Валеріана лікарська (<i>Valeriana officinalis</i>) кореневище, коріння	Ізовалеріанова кислота та дидровальтрат [62]	Інгібування ГАМК-амінотрансферази [62].

Продовження таблиці 1.3

Насіння сої (Glycine max і Glycine soja)	Сапоніни та ізофлавоони (дайдзеїн, 6-гідрокси-дайдзеїн, глікозиди геністеїну, гліцитеїн та гліцитеїну), інгібітори трипсину та вдвічі більша кількість α -ліноленової кислоти, ніж у домашньої сої [63]. три аглікони можуть бути β -глюкозидами, 6"-О-малоніл-глюкозидами та 6"-О-ацетил-глюкозидами [64]	Естрогенний ефект – геністеїн зв'язується з ER β із спорідненістю, у 30 разів нижчою, ніж 17 β -естрадіол, і з ER α із спорідненістю, яка в 10 000 разів нижчою [65, 66]. Антиоксидантна активність [66]
--	--	---

Отже, на підставі даних наведених в таблиці 1.2 та 1.3, можна зробити висновок, що доступні обмежені дані щодо використання деяких рослин для полегшення симптомів менопаузи та гінекологічних розладів. Щодо вітекса священного, то в попередніх дослідженнях переконливо доведено, що він ефективний для лікування передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу, але необхідно провести додаткові клінічні дослідження, щоб підтвердити такий самий ефект при використанні примули вечірньої. Через гормоноподібний ефект ізофлавонів досліджували їх потенційну ендокринну токсичність. Однак системний огляд понад 400 досліджень, що вивчають кінцеві точки, пов'язані з ендокринною системою, Мессіна та ін. [67] показали, що докази не виправдовують критерії для ізофлавонів як ендокринних руйнівників. Оцінка ризику Європейського агентства з безпеки харчових продуктів показала, що ізофлавоони в типових дозах, що приймаються всередину, не мають побічних ефектів на молочну залозу, матку та щитовидну залозу у жінок у пери- та постменопаузі [68]. Подібним чином Північноамериканське товариство менопаузи заявило, що ізофлавоони не підвищують ризик раку ендометрія та молочної залози [69].

Стосовно сої, слід проявляти обережність, оскільки соя є відомим харчовим алергеном із заявленою поширеністю 0,3–0,6% серед дорослого населення Сполучених Штатів і Канади [70] та до 0,5% у загальній популяції у віці 0–

19 років [71]. Існує відома взаємодія між соєвою їжею та левотироксином, оскільки соєва їжа може зменшити всмоктування левотироксину. Невідомо, чи відбувається ця взаємодія також із спиртовими екстрактами сої [72].

Наразі наявні докази не підтверджують використання сої та її похідних продуктів для полегшення симптомів менопаузи. Здебільшого це пов'язано з низькою якістю проведених досліджень. Однак виявляється, що вміст геністеїну відіграє вирішальну роль в ефективності добавки на основі сої. Оскільки соя та її похідні мають хороший профіль безпеки (окрім протипоказань у разі алергії на сою або терапії левотироксином), жінки, які страждають від припливів і нічної пітливості, все одно можуть спробувати полегшити їх за допомогою соєвих добавок.

1.4 Використання зволожуючих засобів для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Для полегшення симптомів ССМ місцеве введення естрогену протипоказане тим, хто переніс гормонозалежний рак, і може бути незручним або небажаним для жінок, які бажають уникнути гормонального лікування. В таких випадках, або коли присутня вагінальна сухість від легкого до помірного ступеня, рекомендується використання вагінальних лубрикантів або зволожуючих засобів як лікування першої лінії [73].

Зволожувачі мають здатність утримувати та накопичувати воду, яка потім вивільняється локально, що призводить до збільшення гідратації, імітуючи фізіологічні вагінальні виділення. Це забезпечує швидке полегшення місцевих симптомів, особливо сухості піхви. Крім того, відомо, що вони сприяють міграції клітин під час запальних процесів, відновленню клітин та цілісності статевих тканин. Повідомляється, що клінічні переваги тривають на 2–3 дні — довше, ніж у лубрикантів; тому вони особливо корисні для жінок, які відчувають загальний місцевий дискомфорт і не обов'язково сексуально активні [74].

Зволожуючі засоби зазвичай наносять регулярно кожні 2-3 дні, але частоту можна збільшити у випадку більш серйозної атрофії [74]. Гіалуронова кислота, полісахарид, природним чином присутній у піхві, відіграє важливу роль у підтримці позаклітинної структури епітелію в разі запальних процесів і в збереженні нормальної місцевої гідратації. Зволожувачі на основі гіалуронової кислоти здатні швидко полегшити вагінальне печіння, свербіння та подразнення через ССМ [74].

Дослідження 1994 року, яке порівнювало зволожуючі засоби та місцеву естрогенну терапію, виявило значне покращення стану сухості піхви та зниження рН в обох групах; однак зволожуючі засоби не змогли змінити індекс дозрівання вагінального епітелію [75]. Подібним чином вагінальний гель з гіалуроновою кислотою, який застосовували кожні 3 дні, асоціювався з поліпшенням симптомів ССМ, у порівнянні з кремом з естріолом, знову ж без зміни рН [76]. Недавнє дослідження вагінального гелю на основі гіалуронової кислоти також виявило тенденцію до покращення складу мікробіоти піхви [77].

На відміну від зволожуючих кремів, призначених для тривалої підтримки, щоб замінити вагінальний секрет, лубриканти спеціально розроблені для зменшення тертя під час статевого акту, підвищення комфорту та зменшення диспареунії. Вони створені на основі олій, гліцерину або силікону і зазвичай призначаються як доповнення до інших місцевих або системних методів лікування та застосовуються за необхідності для кращої сексуальної активності [78].

У 2018 році був проведений мета-аналіз показників сексуальності, в якому порівнювали зволожувачі та лубриканти з вагінальними естрогенами [79]. Даний аналіз показав нижчий вплив негормональних і гормональних місцевих методів лікування на показники сексуальності; проте, незважаючи на це, симптоми диспареунія були значно покращені за рахунок негормональної терапії. Варто зазначити, що автори прийшли до висновку, що невелика кількість людей, які прийняли участь в дослідженні, включаючи

тих, хто пережив рак молочної залози, була недостатньою для надання остаточних висновків [79].

Поряд з водою та рослинними або синтетичними полімерами, які необхідні для прилипання води до слизової оболонки, зволожувачі містять різноманітні допоміжні речовини, спрямовані на забезпечення відповідної в'язкості та збереження рН, які впливають на осмоляльність та кислотність продукту [80]. Подібним чином допоміжні речовини, що містяться в лубрикантах (наприклад, гліколі, мікробіциди та консерванти), впливають на їх осмоляльність та інші важливі характеристики. Так як, дослідження *in vitro* показали, що вплив гіперосмолярних лубрикантів має цитотоксичну дію, що виражається пошкодженням епітеліальних клітинних ліній [81]. З іншого боку, мікробіциди можуть викликати запалення слизової оболонки, подразнення вульви, контактний дерматит і зміни мікробіоти [82].

У клінічній практиці більшість жінок з ССМ можуть отримати значну користь від високоякісного негормонального продукту, який має синергічний ефект з гормональною терапією; однак клініцисти повинні усвідомлювати важливість фізіологічних значень рН та осмоляльності засобів та надавати адекватні консультації щодо частоти та тривалості лікування з метою підвищення комплаєнсу пацієнта. В таблиці 1.3 представлений перелік індивідуальних зволожувачів та лубрикантів, які дозволені до використання в країнах ЄС та США.

Висновки до розділу 1

1. Розглянули проблематику жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи, симптоми та клінічні прояви сечостатевого синдрому менопаузи.

2 Дослідили стадії старіння репродуктивної системи жінки, розглянули терміни та визначення пізнього репродуктивного віку, менопаузного переходу, передменопаузи, менопаузи та постменопаузи.

3. Проаналізували методи лікування сечостатевого синдрому менопаузи.

4. Розглянули використання зволожуючих засобів для лікування сечостатевого синдрому менопаузи як альтернативу використання замісної гормональної терапії.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЗВОЛОЖУЮЧОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕЧОСТАТЕВОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ

2.1 Вибір концепції дослідження

Для лікування СММ, обов'язковим напрямком буде місцева терапія з використанням зволожувачів, мастил та лубрикантів. Сухість піхви часто зустрічається у жінок у перименопаузі та постменопаузі через зниження рівня естрогену. Сухість піхви є одним із симптомів ВВА при сечостатевому синдромі менопаузи, що викликає біль, дискомфорт і диспареунію у жінок. Сухість піхви зустрічається у понад 50% жінок у постменопаузі, але з цією проблемою намагаються не звертатися до лікарів, вважаючи цю тему сором'язливою та інтимною. Хоча замісна терапія естрогеном може полегшити симптоми, вона має протипоказання, і не всі жінки готові її використовувати. Безрецептурні вагінальні зволожувачі та лубриканти можуть полегшити симптоми ВВА. Однак, їх хімічний склад дуже різниться, і деякі засоби можуть спричинити шкідливий вплив через нефізіологічний рН, осмотичний тиск і добавки. Дані препарати, мають бути максимально «схожі» на вагінальний секрет за рівнем рН і осмотичним тиском. Ідеальний зволожувач, лубрикант або мастило має мати межі рН 3,5 – 5; осмолярність 200–600 мОсм/кг.

Серед зволожуючих засобів найбільш часто вживаними є ЛЗ у формі м'яких лікарських засобів (МЛЗ), до складу яких входить основа, в якій розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин [83]. Останнім часом сучасна дерматологія надає перевагу засобам у формі гелів чи кремів з помірною осмотичною активністю.

Гелі – це м'які лікарські засоби, які представляють собою одно-, дво- та багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких пов'язані із присутністю гелеутворювачів у

порівняно невеликих концентраціях [83]. Згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ) гелі поділяють на ліпофільні та гідрофільні.

Універсальність гелів дозволяє застосовувати їх у багатьох нових і різноманітних сферах застосування, таких як тканинна інженерія, у покритті для медичних пристроїв та контактних лінз, тощо [84].

Гелеві системи мають багатофункціональне застосування в косметичі, продуктах харчування, фармацевтиці, біотехнології, тощо. Формулювання системи доставки на основі гелю є простим, і система доставки дозволяє вивільняти завантажені терапевтичні молекули [85, 86].

Саме тому гелі з кожним днем набувають все більшої популярності. Серед усіх форм МЛЗ гелі представляють найбільш оптимальний варіант для виготовлення засобів із зволожуючими властивостями.

2.2 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин як об'єктів досліджень

1. Гіалуронова кислота

Гіалуронова кислота, природно присутня в епітелії піхви та інших тканинах тіла, є природним резервуаром води в організмі і відповідає за підтримання належного рівня гідратації у чутливому до вологи середовищі. Зволожувачі на основі гіалуронової кислоти, зволожуючі креми на основі гіалуронової кислоти забезпечують швидке, тривале полегшення від печіння, свербіжу та подразнення, пов'язаних із вагінальною сухістю. Доведено, що вагінальне застосування гіалуронової кислоти полегшує симптоми, пов'язані з ВВА у постменопаузі. Гіалуронова кислота - природний біополімер з ідентичною структурою у людини, інших хребетних і навіть бактерій. У живих організмах гіалуронова кислота зазвичай зустрічається у формі натрієвої солі (гіалуронат натрію).

Гіалуронова кислота міститься в природних об'єктах, молекулярна маса 5000 – 20000000. Низькомолекулярна гіалуронова кислота легко проникає в шкіру, впливає на генорегулюючу функцію білків, навіть тих, що

відповідають за диференціацію зародкових клітин кератоцитів, впливає на формування міжклітинних комплексів, продукування яких зменшується з віком.

Високомолекулярна гіалуронова кислота не впливає на значну кількість генів, погано проникає в шкіру, запобігає сухості шкіри, вводиться шляхом ін'єкцій та електрофорезу. Розчини гіалуронової кислоти мають певні реологічні властивості, які дозволяють полімеру утворювати в'язкопружний гель. Мала рухливість гіалуронової кислоти (її ланцюгів) зумовлена наявністю внутрішньоланцюгових водневих зв'язків. Молекула гіалуронової кислоти є енергетично стабільною завдяки стереохімічній будові дисахаридів, що входять до її складу. Гнучкі молекули гіалуронової кислоти утворюють трьохвимірну структуру за рахунок міжмолекулярної взаємодії, яка грає роль «сита», а дисперсний матрикс формує каналця для селективної дифузії водорозчинних молекул.

Гіалуронова кислота (гіалуронан) Sodium Hyaluronate Crosspolymer або Sodium Hyaluronate— несольфатований глікозаміноглікан, входить до складу сполучної, епітеліальної і нервової тканин, розчинна у воді натрієва сіль (рис. 2.1).

INCI:	Hyaluronate acid
Назва IUPAC	(1→4)-(2-Ацетамідо-2-дезоксид- D -глюко)-(1→3)- D – глюкуроноглікан
номер CAS	9004-61-9
Хімічна формула	(C ₁₄ H ₂₁ NO ₁₁) n

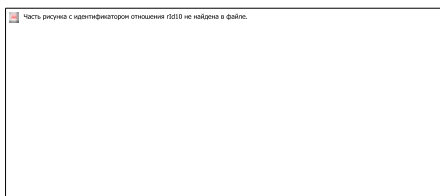


Рисунок 2.1 Хімічна структура гіалуронової кислоти

2. Метилцелюлоза (рис.2.2).

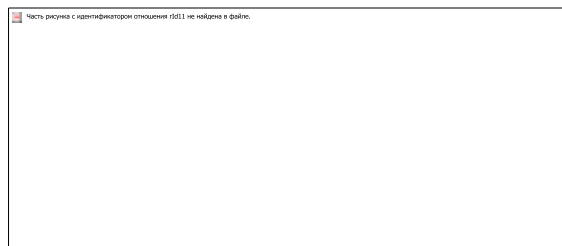


Рисунок 2.2 Хімічна структура метилцелюлози

Номер Cas:	9004-67-5
Хімічна формула	$C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y$
Молекулярна маса:	$\approx 10000-220000$
pH	5,5–8,0 (для водної суспензії),
кут природного укосу	40–50°,
t самозайм	≈ 360 °C,
ступінь заміщення	1,64–1,92;
щільність (об'єм)	0,276 г/ см ³ ,
щільність (виявлена)	0,464 г/см ³ ,
щільність	1,341 г/см ³ ,
t пл	190–200 °C (починає темніти), при 225–230 °C

починає обвуглюватися,

показник заломлення n_{D20} 1,336 (2% водний розчин).

Фізико-хімічні властивості. Молекули представляють собою довголанцюгову заміщену целюлозу, в якій близько 27–32% гідроксильних груп знаходяться у формі метилового ефіру. За зовнішнім виглядом – білий волокнистий порошок або гранули. Вона практично не має запаху та смаку, практично нерозчинна в ацетоні, метанолі, хлороформі, спирті (95%), ефірі, насичених сольових розчинах, толуолі та гарячій воді. Розчинна в льодяній оцтовій кислоті, у суміші спирту етилового і хлороформу (1:1). У холодній воді метилцелюлоза набрякає і диспергує, утворюючи опалесціючий колоїдний розчин.

3. Емульгатор Lanette®SX

INCI Name: Cetearyl Alcohol (and) Sodium Lauryl Sulfate (and) Sodium Cetearyl Sulfate (Цетеариловий Спирт (і) Лаурил Сульфат Натрію (і) Цетеарил Сульфат Натрію)

Опис: Lanette SX – аніонна самоемульгуюча база для виробництва кремів та емульсій М/В. Альтернатива стеаратним кремовим основам. Без ЕО-груп. Введення: 3–10%

4. Гліцерин

Гліцерин (1,2,3-пропантріол) — тріол зі структурою пропану, заміщеного в положеннях 1, 2 і 3 гідроксигрупами (рис. 2.3).

Фізичні властивості: прозора, безбарвна, гігроскопічна сиропоподібна рідина зі слабким характерним запахом, який не є різким і неприємним.

Молекулярна формула: $C_3H_8O_3$.

Номер CAS: 56-81-5

Молекулярна маса: 92,09 г/моль

Точка кипіння: 290 °С

Відносна густина: 1,2613 г/см³ при 20 °С

Розчинність: 1 частина розчиняється в 11 частинах етилацетату і приблизно 500 частинах етилового ефіру; практично нерозчинний у вуглеводнях; нерозчинний у бензолі, хлороформі, петролейному ефірі, оліях.



Рисунок 2.3 – Хімічна структура гліцерину

5. Ніпагін (метилпарабен)

Метилпарабен або метил 4-гідроксибензоат є складним ефіром 4-гідроксибензойної кислоти. Це найчастіше використовуваний протимікробний консервант у косметиці. Також він відіграє роль нейропротекторного та протигрибкового засобу (рис. 2.4).

Фізичні властивості: дрібні безбарвні кристали чи сухий білий кристалічний порошок; майже без запаху або слабкий характерний запах.

Молекулярна формула: $C_8H_8O_3$.

Номер CAS: 99-76-3.

Молекулярна маса: 152,15 г/моль

Точка кипіння: 270,5 °C

Точка плавлення: 125,2 °C

Розчинність у воді (відносно маси): 0,25% при 20 °C; 0,30% при 25 °C

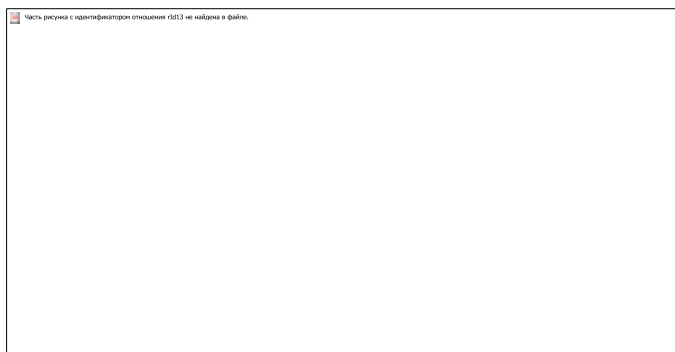


Рисунок 2.4 – Хімічна структура метилпарабену

6. Ніпазол (пропілпарабен) (рис.2.5).

Пропілпарабен або пропіл 4-гідроксибензоат являє собою бензоатний ефір, який являє собою пропіловий ефір 4-гідроксибензойної кислоти. Консервант зазвичай міститься у багатьох косметичних засобах на водній основі, таких як креми, гелі, лосьйони, шампуні та засоби для ванн. Він відіграє роль протигрибкового та протимікробного засобу.

Фізичні властивості: ніпазол виглядає як безбарвні кристали, білий порошок або велика біла тверда речовина: без запаху або із слабким ароматним запахом; низька токсичність.

Молекулярна формула: $C_{10}H_{12}O_3$.

Номер CAS: 94-13-3.

Молекулярна маса: 180,20 г/моль

Температура плавлення: 95–98 °C

Точка кипіння: 294,00–295,00 °C

Густина: 1,287 г/см³ при 20 °C

Розчинність у воді: 463 мг/л при 20 °C

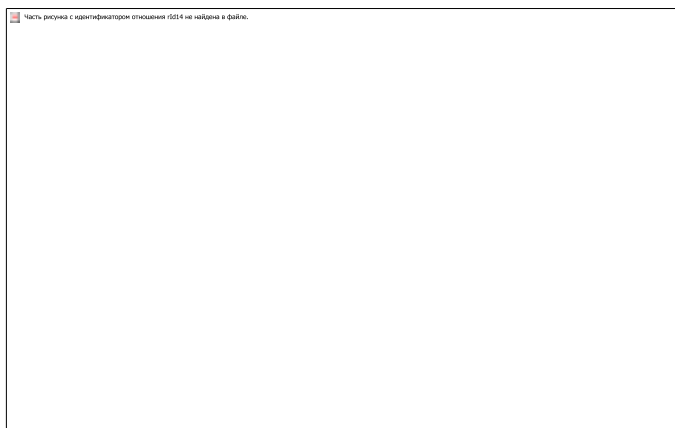


Рисунок 2.5 – Хімічна структура пропілпарабену

7. Молочна кислота (Lactic Acid) (рис.2.6).

Хім. назва: 2-Hydroxypropionic acid CAS № 50-21-5, (R)-(-)-2Фі

Hydroxypropionic acid CAS № 10326-41-7, (S)-(+)

2-Hydroxypropionic acid CAS № 79-33-44, (RS)-(±)

2-Hydroxypropionic acid (CAS № 598-82-3);

Фізико-хімічні властивості - в'язка нелетка гігроскопічна рідина без запаху безбарвна або з жовтуватим відтінком;

Мол. маса 90,08

$C_3H_6O_3$

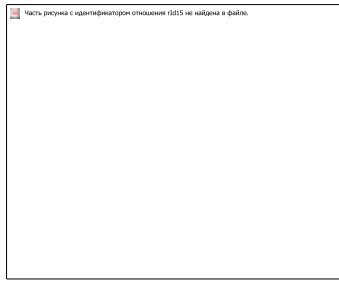


Рисунок 2.6 Хімічна структура молочної кислоти

$T_{кип}$ — 122 °С (при тискові 15 мм рт. ст.),

$T_{займ}$ — 110 °С,

$T_{пл}$ — 178 °С,

$pK_a = 4,14-22,5$ °С,

ізоосмотична концентрація — 689

динамічна в'язкість — 28,5 МПа·с (85% водний розчин при 25 °С)

У медичній та фармацевтичній практиці використовують у вигляді лактату, застосовують в ін'єкційних розчинах (у концентрації 0,012–1,16%) як джерело бікарбонату, входить до складу песаріїв та препаратів для місцевого застосування. Кислота молочна при використанні як допоміжної речовини в зазначених концентраціях є нешкідливою, використовують у МЛЗ для регуляції рН.

8. Екстракт квітів і листя конюшини (*Trifolium Pratense* flower/leaf extract), рис.2.7.

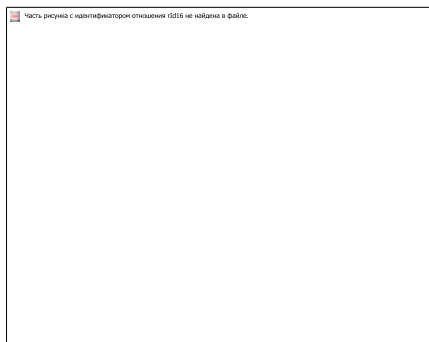


Рисунок 2.7 Квітки червоної конюшини

INCI: Trifolium Pratense flower/leaf extract

Склад: вода очищена, квіти і листя конюшини, рослинний гліцерин.

Активні речовини: глікозиди, ізофлавоноїди, каротин, вітаміни А, С, В, К, Е, фітогормони, ефірна олія.

Показання: відхаркувальна, пом'якшуюча, сечогінна, потогінна, протизапальна та антисептична дії.

Властивості: вітаміни групи В активізують в клітинах синтез колагену і гіалуронової кислоти; вітамін К й ізофлавоноїди – антиоксиданти, стимулюють захисні функції шкіри, вітамін Д зменшує набряки.

Дозування: 0,5-3%. Не нагрівати при t понад 45°C. Використовувати у ВФ (водній) або АФ (активній) фазі.

9. Водний розчин екстракту квітів календули (*Calendula officinalis* flower extract), рис.2.8.

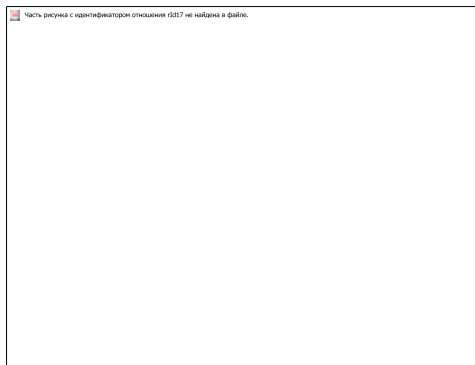


Рисунок 2.8 Квіти календули лікарської

INCI пропіленгліколь, вода, екстракт календули

Зовнішній вигляд: рідина від безбарвного, світло-жовтого до коричневого кольору, розчинний у воді, спирті, гліцерині.

Рекомендований відсоток введення: 0,05-5%.

Склад: флавоноїди (3-О-глікозид ізорафнетину, кверцетин, рутин, ізокверцитрин); тритерпенові сапоніни на основі олеанолової кислоти (інакше календулозиди); тритерпени (амирини, люпеол, люпенон), прості вуглеводи;

каротиноїди (рубиксантин, цигроксантин, віолоксантин, флавоксантин); органічні кислоти (саліцилова, яблучна); дубильні речовини; мікроелементи - кальцій, залізо, магній, цинк.

Основні властивості: антимікробна, дезінфікуюча, ранозагоююча, протизапальна, регенеруюча, зволожуюча, відновлююча дії.

10. Екстракт ромашки (*Matricaria Chamomilla extract*), рис. 2.9.

INCI: *Chamomilla Recutita (Matricaria) Extract*

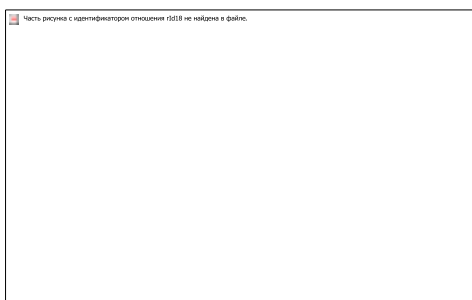


Рисунок 2.9 Квіти ромашки аптечної

Основні фізико-хімічні властивості: рідина темно-бурого кольору з запахом ромашки. Допускається утворення осаду.

Склад: хамазулен (ароматична сполука, пришвидшує процеси регенерації, покращує процес загоєння ран та шкірних подразнень), прохамазулен – (компонент ефірного масла ромашки, володіє дезінфікуючими властивостями), флавоноїди (рослинний пігмент, що надає їй забарвлення), кумарин (антагоніст вітаміну К, впливає на процеси обміну речовин у печінці, застосовується як антикоагулянт непрямої дії), каротин – попередник вітаміну А (впливає на стан зору, володіє антиоксидантною дією, зменшує кількість вільних радикалів), вітамін С, холін – незамінний вітамін групи В. З холіну синтезується надважливий нейромедіатор – ацетилхолін.

Основні властивості: антимікробна, дезінфікуюча, ранозагоююча, протизапальна, регенеруюча, зволожуюча, відновлююча дії.

2.3 Методи дослідження

Органолептичні, структурно-механічні та фізико-хімічні показники модельних зразків визначали за методиками ДФУ.

Опис. Контролюють зовнішній вигляд та органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенція) відповідно до вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 [87]. Досліджувані зразки контролюють на наявність згірлого запаху, а також визначають ознаки фізичної нестабільності модельних зразків (коагуляція, агрегація частинок, коалесценція, розшарування). Гель повинен бути однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви.

Визначення однорідності. Визначають відповідно до методики ДФУ 1.0, С. 511 [88]. Гель має бути однорідний. Беруть чотири проби зразка по 20-30 мг кожний, розміщують по дві проби на предметне скло, накривають другим предметним склом і міцно притискають до утворення плям діаметром близько 2 см. Отримані проби розглядають неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважають однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявляли видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція часток, коагуляція.

Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовують: лабораторна центрифуга з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом температур від 0 °С до 100 °С та ціною поділки 1 °С, секундомір, водяна баня. Пробірки наповнюють на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) модельними зразками (таким чином, щоб маси пробірок з ЛЗ не відрізнялись більш ніж на 0,02 г) і зважують з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщають на водяну баню $t 42,5 \pm 2,5$ °С на 20 хв, після чого насухо витирають з зовнішнього боку, потім розміщують в гнізда центрифуги. Центрифугують протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважають стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігається явище розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок

спостерігається розшарування зразка, або випадіння його в осад, аналіз проводять повторно з новими порціями досліджуваного зразка. Якщо після повторного тесту виявляють хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважається нестабільним.

Визначення термостабільності. Для визначення беруть 5-6 скляних пробірок d 15 мм, H 150 мм. Пробірки наповнюють 8-10 мл модельних зразків і поміщають в термостат із t 40-42 °С на 1 тиждень, потім – у холодильник із t 10-12 °С на 1 тиждень, після чого витримують 3 доби за кімнатної температури. Стабільність визначають візуально за відсутністю ознак розшарування.

Визначення рН. Величина показника рН гелю впливає на стабільність і реологічні характеристики дисперсійного середовища. У зв'язку зі специфічною дією розробленого гелю значення величини рН має знаходитися у межах нормального вагінального діапазону рН 3,8–4,5. Значення рН визначають з використанням методу екстракції: 1,0 г зразку поміщують в конічну колбу V 150 мл, додають 100 мл води, перемішують протягом 10 хв за допомогою скляної палички. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковують. Визначають рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

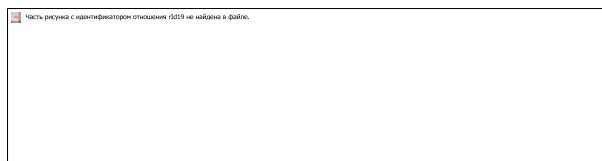
Реологічні дослідження. Визначення реологічних характеристик препарату й основи здійснюють на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) із системою коаксіальних циліндрів. Вимірюють параметри: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па, Н/м²), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). Наважку зразка поміщають до камери й опускають туди шпindel SC4-21. Після цього надають шпindelю руху, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксують показники віскозиметра [89, 90, 91]. Дослідження структурно-механічних властивостей розробленого гелю проводять за температури 20 °С, що відповідає t проведення технологічного

процесу приготування модельного зразка, та 34 °С – прогнозована t використання гелю

Значення механічної стабільності. Визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після її руйнування (τ_2), результати обчислюють за формулою:

$$МС = \tau_1/\tau_2.$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховують за формулою:



де: $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 18,6 c^{-1} ;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 c^{-1}

Герметичність контейнера. Визначають згідно вимог ДФУ 1.2, додаток 1, с. 315. Необхідність включення тесту на герметичність контейнера до методів контролю якості (МКЯ) на розроблений засіб ґрунтується на важливості запобігання потрапляння кисню в упаковку, що може сприяти мікробній контамінації і небажаним хімічним перетворенням деяких його компонентів. Зважаючи на це, було запропоновано включити до проекту МКЯ тест на герметичність туби з препаратом. Випробування необхідно провести на 10 тубах з вмістом препарату, які поміщають на аркуші фільтрувального паперу в горизонтальному положенні у термостат і витримують при температурі $60 \pm 3^\circ C$ протягом 8 год. В результаті проведених випробувань на фільтрувальному папері не повинні утворюватися патьоки із жодної туби [91].

Маса вмісту контейнера (ДФУ 1.1, п. 2.9.28, с.86). Оскільки розроблений гель повинен мати кисле середовище, як упаковку нами було запропоновано туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям типу Расіас 11015-000, захисною мембраною і латексним кільцем, що забезпечує обмеження контакту вмісту з навколишнім середовищем. Враховуючи особливості застосування гелю, маса вмісту туби має бути не менш ніж 30,0

г. При такому номінальному наповненні, маса вмісту гелю повинна знаходитися в межах від 28,8 г до 31,2 г ($\pm 4 \%$, \pm граничні межі). Середня маса вмісту десяти туб повинна бути від 29,61 г до 30,39 г ($\pm 1,3 \%$). Випробування проводять з 10 упаковками, які із вмістом препарату зважуються, кожен окремо, з точністю до 0,01 г, звільнюються від вмісту шляхом розрізу, промиваються гарячою водою, ретельно видаляються залишки фільтрувальним папером і знову зважуються. За різницею одержаних значень визначається відповідність маси вмісту упаковки [92].

Агрегативна стабільність. Агрегативну стабільність досліджуваних гелевих композицій визначали розрахунком коефіцієнта кінетичної стійкості, після їх центрифугування протягом 5 хвилин при 3000 об/хв. впродовж 1, 7 та 20 діб зберігання.

Формула розрахунку коефіцієнта кінетичної стійкості (ККС):

$$\text{ККС} = H_1/H_2,$$

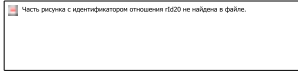
де ККС – коефіцієнт кінетичної стійкості;

H_1 – висота шару рідини, яка виділилася при центрифугуванні;

H_2 - висота шару всього зразка в пробірці.

Осмотична активність. Осмотичну активність композицій гелів визначали на спрощеній моделі діалізу (по Крувчинському). 0,1 г наважки композицій гелів, що вивчаються, наносили на внутрішню поверхню целофанової плівки завтовшки 0,45 мм з величиною пор 0,025 мм. Потім поміщали в посудину з водою очищеної на 2-3 мм і термостатували при температурі 37°C. Через кожну годину виймали діалізну трубку і зважували з точністю до 0,01 г. Збільшення маси трубки свідчило про кількість поглиненою гелем рідини в порівнянні з початковою масою. В якості контролю використовували гіпертонічний (10%) розчин натрію хлориду. Діаліз вели до встановлення постійної, незмінної маси досліджуваної системи. Експозиція: 2 г., 4 г., 6 г., 8 г. та 10 годин. Величину осмотичної активності оцінювали гравіметрично і виражали у відсотках до початкової маси гелю.

Розрахунок адсорбційної місткості проводили за формулою:



де, a - наважка гелю, г;

m - маса адсорбованої рідини, г

Висновки до розділу 2

1. Розглянули вибір концепції досліджень, встановили, що ЛЗ у формі гелю є універсальною ЛФ з помірною осмотичною активністю.
2. Обґрунтували вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин як об'єктів досліджень.
3. Проаналізували методи досліджень, зокрема органолептичних, структурно-механічних та фізико-хімічних показників модельних зразків.

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА МОДЕЛЬНОГО ЗРАЗКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

3.1 Характеристика обраного складу лікарського засобу та допоміжних речовин

За останні роки отримано багато результатів досліджень, щодо ефективності вагінальних ЛЗ, враховуючи їх переваги в порівнянні з іншими ЛЗ. Це дає змогу покращити якість життя жінки, яка страждає від симптомів ССМ, а також надати рекомендації щодо особливостей їх призначення та використання [94, 95, 96, 97]. Тому, актуальним є розробка нових негормональних ЛЗ, які поєднують в собі зволожувальні та змащувальні властивості, та діють як зволожувачі, мастило, підсилювачі та прискорювачі відновлення атрофованої та пошкодженої слизової оболонки вульви.

На основі обраної лікарської форми, було підібрано оптимальні складові та обгрунтований склад фармацевтичної композиції у формі гелю для лікування СММ.

У комплексному лікуванні симптомів ССМ широко використовують гіалуронову кислоту (ГК), яка є важливим інгредієнтом у ЛЗ місцевої дії. ГК - це природний полісахарид та один із основних компонентів позаклітинного матриксу, який є наявним в епітелії багатьох тканин, включаючи вульву. ГК володіє здатністю утримувати воду в тканинах, тому вважається природним «резервуаром» води в організмі [76, 77]. Тому, в якості АФІ були обрані ГК завдяки її зволожуючим та вологоутримуючим властивостям, та рослинні препарати з фітоестрогенною дією. У низці досліджень, присвячених впливу екстрактів ромашки, конюшини та календули на атрофію піхви у жінок яка страждала на симптоми ССМ, але не бажали використовувати МГТ з різних причин встановлено їх ефективність [65, 68, 72].

З метою підбору оптимального типу гелеутворювача і необхідної концентрації консерванта, ми приготували зразки гелів згідно методик, рекомендованих для конкретного полімеру, з додаванням різних концентрацій емульгатора, що надає стабільність лікарській формі. Далі в готову основу гелю вводили водний розчин гіалуронової кислоти (1 %). До приготованих модельних зразків додавали емульгатор Lanette®SX в концентрації 1,0%; 2,0%; 3,0%. Зразки зберігалися при кімнатній температурі впродовж 1, 7 і 20 діб, після чого центрифугувалися для визначення коефіцієнта кінетичної стійкості. Результати розрахунку коефіцієнта кінетичної стійкості представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Коефіцієнт кінетичної стійкості модельних зразків

Найменування гелеутворювача	Термін зберігання (кількість діб)								
	1			7			20		
	Вміст емульгатора у %								
	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0
Альгінат натрію (Hydagen 558P) Китай	0,12	0,13	0,19	0,2	0,23	0,25	0,38	0,39	0,40
Метилцелюлоза	0,08	0,08	0,09	0,15	0,16	0,18	0,22	0,25	0,28
Гідроксипропілцелюлоза	0,12	0,14	0,16	0,20	0,22	0,24	0,25	0,26	0,28
Гідроксietилцелюлоза	0,13	0,15	0,17	0,21	0,24	0,25	0,26	0,27	0,29
Карбомер марки Ultrez-10 NF	0,20	0,22	0,24	0,25	0,26	0,27	0,34	0,36	0,38
Середні значення ККС	0,13	0,14	0,17	0,2	0,22	0,24	0,3	0,30	0,32

Як видно з табличних даних найменший показник коефіцієнта кінетичної стійкості характерний для зразків гелю на метилцелюлозі МЦ, з додаванням будь-якої кількості (1,0, 2,0, 3,0%) емульгатора Lanette®SX. Не дивлячись на те, що карбопол є одним з найпоширеніших типів гелеутворювачів в технології приготування гелів, проте за результатами нашого дослідження показники коефіцієнта кінетичної стійкості гелю, розробленого на його основі, значно перевищують показники коефіцієнту

інших гелеутворювачів. Окрім того, на відміну від похідних целюлози, для утворення гелевої основи його необхідно нейтралізувати, зокрема розчинами лугів, що на нашу думку робить його небезпечним для нанесення на інтимну зону.

Статистична обробка отриманих результатів коефіцієнта кінетичної стійкості гелю на основі метилцелюлози представлена в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Показники коефіцієнта кінетичної стійкості гелю на основі метилцелюлози

Найменування гелеутворювача	Термін зберігання (кількість діб)								
	1			7			20		
	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0
Метилцелюлоза	0,08	0,08	0,09	0,15	0,16	0,18	0,22	0,25	0,28
Середні значення ККС	0,13	0,14	0,17	0,2	0,22	0,24	0,3	0,30	0,32
Відхилення коефіцієнта ККС МЦ від середнього показника	0,05	0,06	0,08	0,05	0,06	0,06	0,08	0,05	0,04

Відхилення коефіцієнта ККС МЦ від середнього показника має негативне значення, що доводить наявність дійсно найменших значень показника коефіцієнта кінетичній стійкості для гелю, розробленого на основі метилцелюлози (середнє значення коефіцієнта ККС МЦ = 0,16). З приведених в таблиці даних слідує, що найменший інтервал (однорідність) значень відхилень коефіцієнта ККС МЦ від середнього показника відзначається при приготуванні модельного геля, з додаванням емульгатора в концентрації 1,0%; 2,0%; 3,0% (відповідно - 0,05; - 0,05; - 0,06). В результаті можна зробити висновок, що кінетично стійкий гель з водним розчином гіалуронової кислоти можна приготувати на основі метилцелюлози МЦ при додаванні середньої кількості (2,0%) емульгатора Lanette®SX. Зберігати розроблений гель (без використання консервантів) рекомендується не більше 7 діб, оскільки згодом тривалого зберігання може спостерігатися синерезис

продукції, явище самостійного зменшення розмірів часток гелю за рахунок виділення дисперсійного середовища, що знаходиться в структурі гелю. Синерезис обумовлений збільшенням числа й міцності контактів між часточками та супроводжується виникненням кристалізаційних містків між ними.

Дані щодо визначення осмотичної активності гелю з гіалуроновою кислотою представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Визначення осмотичної активності гелю з гіалуроновою кислотою

№ п.п.	Назва гелеутворювача	Експозиція (час)				
		2	4	6	8	10
1	Метилцелюлоза	105	118	185	250	258
2	Гідроксипропілцелюлоза	110	117	202		
3	Гідроксиетилцелюлоза	110	128	212		
4	10,0% розчин натрію хлориду	100	120			

Як видно з даних таблиці найбільш виражену осмотичну активність має гель на основі метилцелюлози, поглинаючи до 258 % води від початкової маси, та зберігає осмотичну активність близько 10 годин.

Інші проаналізовані похідні целюлоза гідроксипропілцелюлоза і гідроксиетилцелюлоза, також проявляють певну осмотичну активність, проте гідроксипропілцелюлоза більше ліпофільна в порівнянні з іншими похідними целюлози, а в'язкість гелів на гідроксиетилцелюлозі знижується при тривалому зберіганні із-за її ферментативного розщеплювання. Таким чином, найбільш відповідним по усім характеристикам, що вивчалися, являється гелеутворювач на основі метилцелюлози.

Наступним обґрунтуємо введення до складу засобу для лікування СММ гліцерину. З метою уникнення часткової дегідратації та зниження споживчих, технологічних та інших властивостей розробляемого гелю, у склад засобу було вирішено ввести гліцерин. Також гліцерин використовується для більш

швидкого одержання гелевої основи. З технологічної точки зору, гліцерин зменшує висихання гелів у ході технологічного процесу. Мінімальна осмотична активність — від 6 % до 15 %.

З метою вибору необхідної концентрації гліцерину були досліджені зразки, що містили гліцерин у концентраціях 6% (зразок № 1), 10 % (зразок № 2), та зразок № 3 — без додавання гліцерину. Результати вологоутримуючої здатності зразків представлені на рис. 3.1.

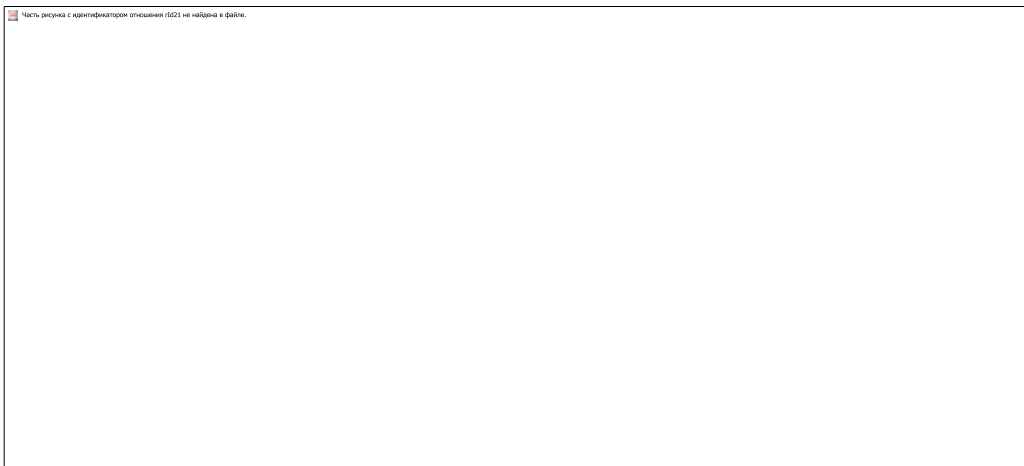


Рисунок 3.1 Дослідження вологоутримуючої здатності гелів

Отримані результати є цілком логічними, так як втрата маси у всіх випадках знижується прямо пропорційно % вмісту гліцерину. Втрата вологи в усіх зразків була практично однаковою, тобто додавання гліцерину у концентрації більше 10 % є нераціональною.

Наступним етапом було вивчення впливу гліцерину у досліджуваних концентраціях 6 % (зразок № 1), 10 % (зразок № 2) та без гліцерину (зразок № 3) на структурно-механічні властивості розробленого гелю (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелю ($t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Показник	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3
Структурна в'язкість η (мПа·с)	3150	3200	3055
МС	1,16	1,17	1,15

Введення гліцерину приводить до невеликого збільшення структурної в'язкості зразків гелів. При збільшенні концентрації гліцерину зростає структурна в'язкість. Отже, оптимальною концентрацією гліцерину є мінімальне значення 6 %.

Доцільним вважаємо ввести крім водного розчину гіалуронової кислоти (1 %) у якості АФІ водні екстракти календули, ромашки та конюшини (у кількості 6 %), консерванти ніпагін/ніпазол (1:3) та молочну кислоту до рН 4,5.

На підставі наведених вище досліджень був обгрунтований склад розробленого гелю для лікування симптомів СММ (таблиця 3.4).

Таблиця 3.5

Склад розробленого гелю для лікування симптомів СММ

Найменування компонентів	Кількість, %
АФІ	
Гіалуронова кислота (INCI: Hyaluronate acid)	1,0
Екстракт квітів і листя конюшини (Trifolium Pratense flower/leaf extract)	2,0
Екстракт календули (Calendula officinalis flower CO2 extract)	2,0
Екстракт ромашки (Matricaria Chamomilla extract)	2,0
Допоміжні речовини	
Метилцелюлоза (Methyl cellulose)	2,0
Емульгатор Lanette®SX	2,0
Гліцерин (Glycerin)	6,0
Молочна кислота (Lactic Acid)	до рН 4,5
Ніпагін/ніпазол (1:3)	0,15-0,23
Вода очищена (Aqua purificata)	до 100,0 %

Співвідношення компонентів лікарського засобу підібрані таким чином, щоб забезпечити необхідну фармакологічну дію, глибоке зволоження інтимної зони, безпечність, а також належні споживчі властивості (запах, зручність нанесення, стійкість при зберіганні).

Фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.6

Фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу

Назва показника	Характеристика
Зовнішній вигляд	прозорий гель однорідної консистенції
Колір	безбарвний
Запах	без запаху
Показник концентрації водневих іонів (рН) 10% розчину, од.	4,5
Термостабільність	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний
Структурна в'язкість η (мПа·с)	3150
МС	1,16

Як видно з отриманих даних, зразок стабільний, значення МС близьке до оптимального ($МС = 1$), що свідчить про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелю та дозволяє припустити, що ступінь руйнування структурної сітки цих гелів у процесі механічних дій є мінімальним.

3.2 Технологічний процес та схема виробництва ЛЗ у формі гелю для лікування сечостатевого синдрому менопаузи

Для виготовлення гелю для лікування ССМ використовували стандартне обладнання, яке використовується у виробництві МЛФ, технологічний процес виробництва складається з наступних стадій: підготовка сировини, отримання гелю, стадія фасування й пакування готової продукції.

Технологія виготовлення ЛЗ має забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів. Технологічний процес

виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю складається з наступних стадій:

Стадія 1. Підготовка сировини

На стадії підготовки сировини кожен компонент окремо зважують на вагах (МЦ, ніпагін, ніпазол, емульгатор, рослинні екстракти, ГК, гліцерин). Далі наважки сировини передають на стадію 2.

Стадія 2. Отримання гелю

Операція 2.1. Приготування розчину гіалуронової кислоти

З раніше відваженої ГК готуємо водний розчин гіалуронової кислоти, перемішуємо до отримання однорідної гелеподібної маси відповідно до технології. Приготований розчин ГК направляємо на операцію 2.3. Приготування гелю.

Операція 2.2. Розчинення компонентів.

Попередньо зважені ніпагін та ніпазол висипають до необхідної кількості гліцерину і завантажують у ємність з мішалкою до повного розчинення всіх компонентів. Готовий розчин передають на операцію 2.3. Приготування гелю.

Операція 2.3. Приготування гелю.

У нагріту до 50 °С воду очищену додають невеликими порціями завчасно зважену МЦ та залишають на деякий час для набухання. Гелеутворювач з метилцелюлози МЦ отримуємо в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), з тихохідною рамною мішалкою (до 80 об/хв) і термостатом. У реактор-змішувач з проміжної ємності вносять ½ необхідної кількості очищеної води і нагрівають вміст реактора до температури 80-90 °С. Потім у реактор-змішувач завантажують з проміжної ємності необхідну кількість метилцелюлози МЦ, перемішують вміст до утворення однорідної гелевої основи. Подають у реактор для приготування гелю до повного розчинення. До утвореної основи додають приготований розчин з операції 2.2. та попередньо відважені екстракти ЛРС, молочну кислоту зі стадії 1 до повного розчинення. Поступово додають розчин ГК з

операції 2.1. до повного розчинення усіх компонентів. Отриманий гель передають на стадію 3. Фасування й пакування готової продукції.

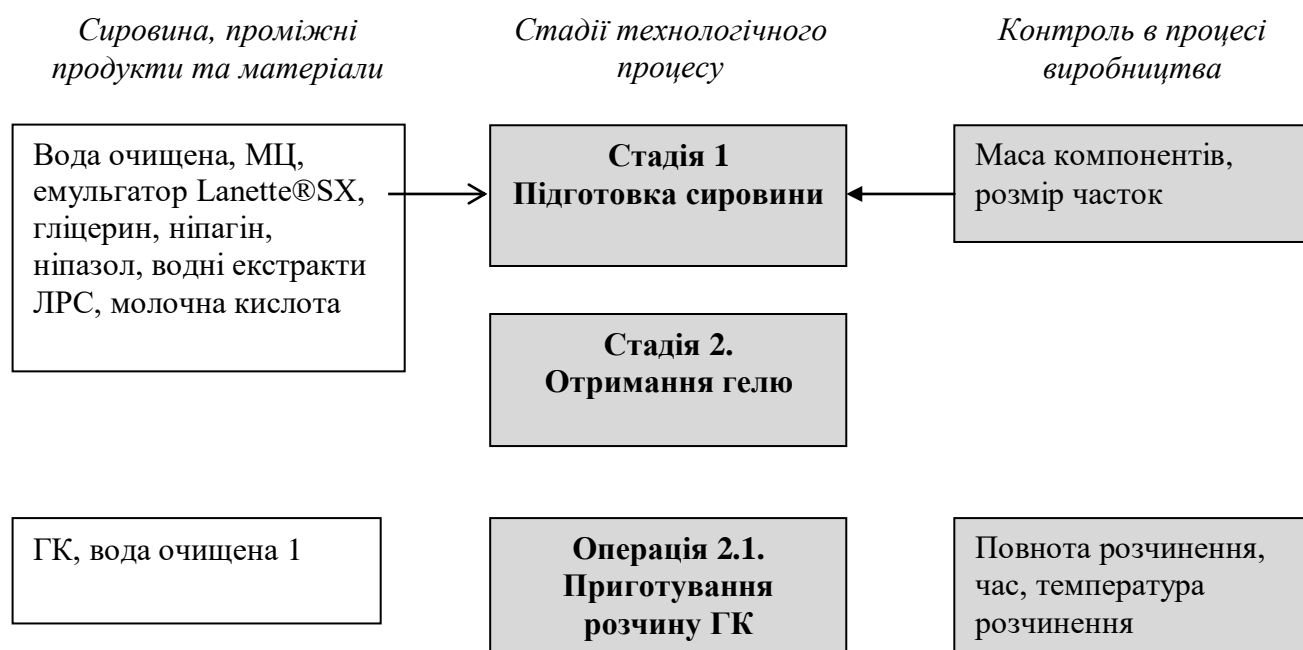
Стадія 3. Фасування й пакування готової продукції

Контроль туб заповнених на герметичність здійснюють наступним чином. Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером.

Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом 8 год. На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво лікарського засобу. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі гелю (рисунок 3.2).

Технологічна схема виробництва



Висновки до розділу 3

1. Охарактеризували обраний склад АФІ та ДР лікарського засобу у формі гелю для лікування симптомів СММ, обґрунтували % введення компонентів гелю. Встановили фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу.
2. Розробили технологічний процес та схему виробництва ЛЗ у формі гелю для лікування симптомів ССМ.

ВИСНОВКИ

1. Дослідити проблематику жіночого здоров'я в період пре - та постменопаузи;
2. Розглянути стадії старіння репродуктивної системи жінок, атрофічні зміни сечостатевої системи, клінічні прояви, симптоми, пов'язані з центральною нервовою системою та сексуальною функцією;
3. Описали методи лікування сечостатевого синдрому менопаузи, розглянули альтернативні методи лікування симптомів менопаузи та загального стану здоров'я жінки.
4. Обрали оптимальну концепцію дослідження, охарактеризували та підібрали активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини;
5. Обґрунтували зручну та ефективну лікарську форму для використання жінками у період пре-та постменопаузи;
6. Розробили блок-схему виробництва гелю для лікування симптомів СММ, та описали стадії технологічного процесу, відмітили критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.

ДОДАТКИ

Перелік зволожувачів та лубрикантів, які дозволені до використання в країнах ЄС та США

Ім'я	Інгредієнти	pH	Осмоляльність (мОсм/кг)
Зволожуючі засоби			
Інтимний зволожувач Canesintima	вода, гліцерин, гліцерил поліметакрилат, капрілоїлгліцин, сорбітол, кросполімер акрилатів/С10-30 алкілакрилату,гіалуронат натрію, бензоат натрію, гідроксид натрію, галактоарабінан, бутиленгліколь/ екстракт листя/квітки <i>камелії японської</i> , тетранатрію ЕДТА, п-анісова кислота, левулінова кислота	5.63	846 ^b
Вагінальний зволожуючий гель Гіномунал	екстракт хмелю (<i>Humulus lupulus</i>), вітамін Е, очищена вода, пропіленгліколь, денатурований етанол, соєвий лецитин (Е322), карбомер, метил-4-гідроксибензоат (Е219), холестерин, імідазолідинілсечовина, триетаноламін, натрію едетат, гіалуронова кислота	5.84 ^a	>2000 ^b
Вагінальний зволожуючий гель Nyalofemme	hydeal-D (похідне гіалуронової кислоти), пропіленгліколь, карбомер, метил п-гідроксибензоат, пропіл п-гідроксибензоат, натрію гідроксид, вода очищена	4.88 ^a	1729 ^b
Довготривалий вагінальний зволожувач Regelle	очищена вода, полікарбофіл, гліцерин, мінеральна олія, гідрогенізовані гліцериди пальмової олії, карбопол 974Р, сорбінова кислота	2.88 ^a	2012 ^b
Вагінальний зволожувач Replens MD з більшою стійкістю	очищена вода Ph. Eur. 78,64% мас./мас., гліцерин, мінеральна олія, полікарбофіл, гомополімер карбомеру типу В, гідрогенізований гліцерид пальмової олії, метилпарабен, сорбінова кислота, гідроксид натрію	2,95 ^a	2011 ^b
Натуральний інтимний зволожувач Silk	вода, екстракти ківі та насіння цитрусових, ксантанова камедь, рослинний гліцерин, лимонна кислота, сорбат калію, цитрат натрію	4.47	877 ^b
Вагінальний зволожувач Yes ^f	вода, сік листя <i>алоє барбаденського</i> , гуарова камедь, камедь бобів ріжкового дерева, екстракт насіння льону, ксантанова камедь, хлорид натрію, лимонна кислота, сорбат калію, феноксиетанол	4.15	250

Продовження переліку

<i>лубриканти</i>			
Гель Astroglide	вода очищена, гліцерин, гідроксиетилцелюлоза, хлоргексидину глюконат, метилпарабен, глюконодельта лактон, натрію гідроксид	4,38	6100 ^b
Astroglide Ultra Gentle Sensitive Skin Lubricant	вода очищена, ксиліт, гідроксиетилцелюлоза, сік листя <i>алоє барбаденського</i> , пектин, екстракт квіток <i>ромашки лікарської (Matricaria)</i> , феноксіетанол	4,56 ^a	945 ^b
Вагінальний зволожуючий лубрикант Balance Activ Menopause	фосфатно-сольовий розчин, гіалуронат натрію (гіалуронова кислота), феноксіетанол, метилпарабен	5,64 ^a	309
Натуральне мастило Bioglide	гліцерин, вода, натрію лактат, ксантанова камедь, левулінова кислота, натрію левулінат	4,99 ^a	>2000 ^b
Durex Play Feel Lubricant	вода очищена, пропіленгліколь, гідроксиетилцелюлоза, бензойна кислота, гідроксид натрію	5,48 ^a	1563 ^b
Зволожуючий інтимний гель Durex Sensilube	вода, феноксіетанол, поліакриламід, гідроксіетилцелюлоза, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, лимонна кислота	5,99 ^a	16 ^b
Хороший лубрикант Clean Love	Сік листя <i>алоє барбаденського</i> , ксантанова камедь, агар, молочна кислота, сорбат калію, бензоат натрію, натуральний ароматизатор	4,73 ^a	240
Higher Nature V Гель Алоє Вера Лубрикант	<i>Aloe barbadensis (Алоє вера)</i> , очищена вода, гліцерин, ксантанова камедь, пантенол, алантоїн, бензоат натрію, сорбат калію, <i>календула</i> (нагідки), ретинілпальмітат (вітамін А), токоферилацетат (вітамін Е), глюконат цинку, лимонна кислота	4,09	1646 ^b
ID Glide Lubricant	вода, гліцерин, пропіленгліколь, полімер целюлози, поліетиленоксид, бензоат натрію, метилпарабен, карбомер 981, тетрагідроксипропілетилендіамін, діазолідинілсечовина, ЕДТА	5,20 ^a	3200 ^{b,в}
органічний інтимний лубрикант	вода, пропандіол, целюлозна камедь, бензоат натрію, лимонна кислота, спирт денат, екстракт плодів <i>Lycium barbarum</i> , екстракт <i>Symbopogon schoenanthus</i> , екстракт листя <i>алоє барбаденського</i>	4,86 ^a	>2000 ^b
Лубрикант Intimy	гідроксиетилцелюлоза, гліцерин, кокоалконій хлорид, лимонна кислота	6,19 ^a	1501 ^b

Продовження переліку

Лубрикант Natural Glide	вода (вода), 1.3 пропіленгліколь, гліцерин, гідроксиетилцелюлоза, феноксиетанол, молочна кислота, сахарин натрію, бензойна кислота, гідроксид натрію, дегідрооцтова кислота	4,84 ^a	>2000 ^b
KY Jelly Lubricant	вода, гліцерин, гідроксиетилцелюлоза, хлоргексидину глюконат, глюконолактон, метилпарабен, натрію гідроксид	4.49	2007 ^b
Фітосоевий вагінальний гель	вода, гліцерин, парафін рідина, гідроксид натрію, карбомер, екстракт сої (гліцин макс), феноксиетанол, метилпарабен, пропілпарабен, ізобутилпарабен	4.94 ^a	1557 ^b
Pjur Med Natural Glide Personal Lubricant	вода (вода), гліцерин, ксантанова камедь, бензиловий спирт, бензоат натрію, сорбат калію, лимонна кислота	4.41	>2000 ^b
Pjur Woman Nude Lubricant	вода (вода), пропіленгліколь, етоксидигліколь, гідроксипропілгуар, гідроксипропілтримоній хлорид, гідроксиетилцелюлоза, сахарин натрію, лимонна кислота	4.42	>2000 ^b
Вагінальний гель RepHresh	очищена вода, гліцерин, полікарбофіл, карбомер гомополімер типу В, етилпарабен натрію, метилпарабен натрію, пропілпарабен натрію, натрію гідроксид	3.46 ^a	1914 ^b
KY Jelly Lubricant	вода, гліцерин, гідроксиетилцелюлоза, хлоргексидину глюконат, глюконолактон, метилпарабен, натрію гідроксид	4.49	2007 ^b
Фітосоевий вагінальний гель	вода, гліцерин, парафін рідина, гідроксид натрію, карбомер, екстракт сої (гліцин макс), феноксиетанол, метилпарабен, пропілпарабен, ізобутилпарабен	4.94 ^a	1557 ^b
Pjur Med Natural Glide Personal Lubricant	вода (вода), гліцерин, ксантанова камедь, бензиловий спирт, бензоат натрію, сорбат калію, лимонна кислота	4.41	>2000 ^b
Pjur Woman Nude Lubricant	вода (вода), пропіленгліколь, етоксидигліколь, гідроксипропілгуар, гідроксипропілтримоній хлорид, гідроксиетилцелюлоза, сахарин натрію, лимонна кислота	4.42	>2000 ^b
Вагінальний гель RepHresh	очищена вода, гліцерин, полікарбофіл, карбомер гомополімер типу В, етилпарабен натрію, метилпарабен натрію, пропілпарабен натрію, натрію гідроксид	3.46 ^a	1914 ^b
Гель Ritex Sensitiv	вода, гліцерин, пропіленгліколь, гідроксиетилцелюлоза, натрію лактат, молочна кислота	4.04	>2000 ^b

Продовження переліку

Гель для інтимної сухості Sass	вода, гліцерин, бутиленгліколь, акрилоїдиметилтаурат амонію, сополімер VP, пантенол, ксилітілглюкозид, ангідроксиліт, гідрогенізована рицинова олія PEG-40, алантоїн, бензоат натрію, ксиліт, сік листя <i>алоє барбаденського</i> , сорбат калію, парфум, динатрію ЕДТА	4,99 ^a	>2000 ^b
Змашувальний лосьйон Simply Slick	рицинова олія, очищена вода, олія жожоба, рослинний гліцерин, пектин, <i>стевія</i> , optiflo H370VF	6.68 ^a	>2000 ^b
Лубрикант System Jo	вода (аква), камедь бобів ріжкового дерева, сік листя <i>алоє барбаденського</i>, порошок м'якоті <i>Euterpe oleracea</i> (Acai), ксантанова камедь, екстракт цитрусових	5.86 ^a	61
Лубрикант	вода, сік листя <i>алоє барбаденського</i>, гуарова камедь, камедь ріжкового дерева, ксантанова камедь, екстракт квітів жимолості, хлорид натрію, лимонна кислота, гідроксид натрію	7,65 ^a	333 ^d
Вагінальний лубрикант Yes Baby	вода, сік листя <i>алоє барбаденського</i>, гуарова камедь, камедь бобів ріжкового дерева, екстракт насіння льону, ксантанова камедь, хлорид натрію, лимонна кислота, сорбат калію, феноксиетанол	4,22	249

Примітка. Сертифіковані органічні інгредієнти виділено жирним шрифтом.

a - значення виходять за межі нормального вагінального діапазону рН 3,8–4,5; b- значення гіпоосмолярні (< 32 мОсм/кг) або гіперосмолярні, які перевищують ідеальний поріг осмолярності 380 мОсм/кг, рекомендований ВООЗ для особистих лубрикантів (більшість із яких також перевищує поріг, рекомендований у реальних умовах) 1200 мОсм/кг).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health* 2017; 17:21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
2. United Nations. *World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423)* [Internet]. New York: United Nations; 2019. 46 p. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf.
3. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-1068. doi:10.1097/GME.0000000000000329.
4. MacBride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20: 888-902.
6. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013;5:437-447.
7. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97 (4). P.1159–1168.
8. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(6):247-257. doi:10.1007/s00737-007-0209-5

9. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):501-514. doi:10.1016/j.ogc.2019.04.008
10. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497-515. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001
11. Woods, N. F. & Mitchell, E. S. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am. J. Med.* 118, 14–24 (2005)
12. Parish, S. J. et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int. J. Womens Health* 5, 437–447 (2013).
13. Robinson, D. & Cardozo, L. D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 6, 45–51 (2003)
14. Freedman, M. A. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: findings from the REVIVE survey. *Womens Health* 10, 445–454 (2014).
15. Nappi, R. E. & Kokot-Kierepa, M. Vaginal health: insights, views and attitudes (VIVA) — results from an international survey. *Climacteric* 15, 36–44 (2012).
16. Nappi, R. E., Palacios, S., Panay, N., Particco, M. & Krychman, M. L. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 19, 188–197 (2016).
17. Waetjen, L. E. *et al.* Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstet. Gynecol.* 111, 667–677 (2008).
18. Legendre, G., Ringa, V., Panjo, H., Zins, M. & Fritel, X. Incidence and remission of urinary incontinence at midlife: a cohort study. *BJOG.* 122, 816–824 (2015).

19. Botlero, R., Davis, S. R., Urquhart, D. M., Shortreed, S. & Bell, R. J. Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 62, 134–139 (2009).

20. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context* 2019; 8: 212551. DOI: 10.7573/dic.212551

21. Nikolić IL, Savić-Gajić IM, Tačić AD, Savić IM. Classification and biological activity of phytoestrogens: a review. *Advanced Technologies* 2017; 6 (2): 96–106. UDC: 577.175.6:615.322.07

22. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* 2019; 24 (6): 1076. DOI: 10.3390/molecules24061076

23. Friedman M, Brandon DL. Nutrition and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem* 2001;49:1069–86.

23. Whitten PL, Patisaul HB. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ Health Perspect* 2001;109:5–20.

24. 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.

25. Kingsberg SA, Larkin L, Krychman M, Parish SJ, Bernick B, Mirkin S. Опитування WISDOM: ставлення та поведінка лікарів щодо лікування атрофії вульви та вагінальної атрофії (VVA) у жінок, у тому числі з анамнезом раку молочної залози. *Менопауза*. 2019;26(2):12431. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001194>.

26. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888–902.

27. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:313–315.

28. American College of Obstetricians and Gynecologists. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. Committee Opinion No. 659. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e93–e96.

29. Недроу, А.; Міллер, Дж.; Вокер, М.; Нгирен, П.; Хойт Хаффман, Л.; Нельсон, НД Додаткові та альтернативні методи лікування симптомів, пов'язаних з менопаузою: систематичний огляд доказів. Арк. Інтерн. Мед. 2006 , 166 , 1453–1465. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

30. Марджорібенкс, Дж.; Farquhar, С.; Робертс, Х.; Летабі, А.; Lee, J. Довгострокова гормональна терапія для жінок у перименопаузі та постменопаузі. Кокранівська база даних Syst. Rev. 2017 , 7 , CD004143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

31. Kennelly, E.J.; Baggett, S.; Nuntanakorn, P.; Ososki, A.L.; Mori, S.A.; Duke, J.; Coleton, M.; Kronenberg, F. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 2002, 9, 461–467. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]

32. Powell, S.L.; Gödecke, T.; Nikolic, D.; Chen, S.N.; Ahn, S.; Dietz, B.; Farnsworth, N.R.; Van Breemen, R.B.; Lankin, D.C.; Pauli, G.F.; et al. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N ω -methylserotonin as a potential active constituent. *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 11718–11726. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]

33. Cicek, S.S.; Khom, S.; Taferner, B.; Hering, S.; Stuppner, H. Bioactivity-guided isolation of GABAA receptor modulating constituents from the rhizomes of *Actaea racemosa*. *J. Nat. Prod.* 2010, 73, 2024–2028. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

34. Reame, N.E.; Lukacs, J.L.; Padmanabhan, V.; Eyvazzadeh, A.D.; Smith, Y.R.; Zubieta, J.K. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: Evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008, 15, 832–840. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]

35. Rhyu, M.R.; Lu, J.; Webster, D.E.; Fabricant, D.S.; Farnsworth, N.R.; Wang, Z.J. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human μ opiate receptor. *J.*

Agric. Food Chem. 2006, 54, 9852–9857. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

36. Choi, E.M. Deoxyactein stimulates osteoblast function and inhibits bone-resorbing mediators in MC3T3-E1 cells. *J. Appl. Toxicol.* 2013, 33, 190–195. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

37. Castelo-Branco, C.; Gambacciani, M.; Cano, A.; Minkin, M.J.; Rachoń, D.; Ruan, X.; Beer, A.M.; Schnitker, J.; Henneicke-von Zepelin, H.H.; Pickartz, S. Review & meta-analysis: Isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms—an update on the evidence. *Climacteric* 2021, 24, 109–119. [[Google Scholar](#)]

38. Certo, G.; Costa, R.; D'Angelo, V.; Russo, M.; Albergamo, A.; Dugo, G.; Germanò, M.P. Anti-angiogenic activity and phytochemical screening of fruit fractions from *Vitex agnus castus*. *Nat. Prod. Res.* 2017, 31, 2850–2856. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

39. Chen, S.N.; Friesen, J.B.; Webster, D.; Nikolic, D.; Van Breemen, R.B.; Wang, Z.J.; Fong, H.H.S.; Farnsworth, N.R.; Pauli, G.F. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia* 2011, 82, 528–533. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

40. Masada, S. Authentication of the botanical origin of Western herbal products using *Cimicifuga* and *Vitex* products as examples. *J. Nat. Med.* 2016, 70, 361–375. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

41. Oshima, N.; Masada, S.; Suzuki, R.; Yagi, K.; Matsufuji, H.; Suenaga, E.; Takahashi, Y.; Yahagi, T.; Watanabe, M.; Yahara, S.; et al. Identification of New Diterpenes as Putative Marker Compounds Distinguishing *Agnus Castus* Fruit (Chaste Tree) from Shrub Chaste Tree Fruit (*Viticis fructus*). *Planta Med.* 2016, 82, 147–153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

42. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*, 10th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2019. [[Google Scholar](#)].

43. Hoberg, E.; Orjala, J.; Meier, B.; Sticher, O. Diterpenoids from the fruits of *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry* 1999, 52, 1555–1558. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

44. Wuttke, W.; Jarry, H.; Christoffel, V.; Spengler, B.; Seidlová-Wuttke, D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)—Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003, 10, 348–357. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

45. Marjoribanks, J.; Brown, J.; O'Brien, P.M.S.; Wyatt, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 6, CD001396. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]

46. Kilicdag, E.B.; Tarim, E.; Bagis, T.; Erkanli, S.; Aslan, E.; Ozsahin, K.; Kuscu, E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2004, 85, 292–293. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

47. Янеш, Д.; Glavač, NK (Ред.) Сучасна косметика, інгредієнти природного походження, науковий погляд , 1-е видання; Širimo dobro besedo doo: Веленьє, Словенія, 2018; ISBN 978-961-94371-0-0. [[Google Scholar](#)].

48. Bayles, B.; Usatine, R. Олія вечірньої примули. *Am. Fam. фіз.* 2009 , 80 , 1405–1408. [[Google Scholar](#)]

49. European Medicines Agency (EMA); Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/146220/2010 Assessment Report on *Trigonella foenum-graecum* L., Semen; EMA: Amsterdam, The Netherlands; HMPC: London, UK, 2010; Volume 44, pp. 1–42. [[Google Scholar](#)]

50. Nagulapalli Venkata, K.C.; Swaroop, A.; Bagchi, D.; Bishayee, A. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1600950. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

51. Sreeja, S.; Anju, V.S.; Sreeja, S. In vitro estrogenic activities of fenugreek *Trigonella foenum graecum* seeds. *Indian J. Med. Res.* 2010, 131, 814–819. [[Google Scholar](#)]

52. Shabbeer, S.; Sobolewski, M.; Anchoori, R.K.; Kachhap, S.; Davidson, N.; Carducci, M.A.; Khan, S.R. Fenugreek a naturally occurring edible spice as an anticancer agent. *Cancer Biol. Ther.* 2009, 8, 272–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]

53. Srinivasan, S.; Koduru, S.; Kumar, R.; Venguswamy, G.; Kyprianou, N.; Damodaran, C. Diosgenin targets Akt-mediated prosurvival signaling in human breast cancer cells. *Int. J. Cancer* 2009, 125, 961–967. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

54. Rao, A.; Steels, E.; Beccaria, G.; Inder, W.J.; Vitetta, L. Influence of a Specialized *Trigonella foenum-graecum* Seed Extract (Libifem), on Testosterone, Estradiol and Sexual Function in Healthy Menstruating Women, a Randomised Placebo Controlled Study. *Phyther. Res.* 2015, 29, 1123–1130. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

55. Thomas, J.V.; Rao, J.; John, F.; Begum, S.; Maliakel, B.; IM, K.; Khanna, A. Phytoestrogenic effect of fenugreek seed extract helps in ameliorating the leg pain and vasomotor symptoms in postmenopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pharm. Nutr.* 2020, 14, 100209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

56. Bocquet, L.; Sahpaz, S.; Hilbert, J.L.; Rambaud, C.; Rivière, C. *Humulus lupulus* L., a very popular beer ingredient and medicinal plant: Overview of its phytochemistry, its bioactivity, and its biotechnology. *Phytochem. Rev.* 2018, 17, 1047–1090. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

57. Milligan, S.R.; Kalita, J.C.; Heyerick, A.; Rong, H.; De Cooman, L.; De Keukeleire, D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 2249–2252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

58. Koch, W.; Heim, G. Östrogene Hormone in Hopfen und Bier. *Med. Wchenschr.* 1953, 95, 845. [[Google Scholar](#)]

59. Kanadys, W.; Barańska, A.; Błaszczuk, A.; Polz-Dacewicz, M.; Drop, B.; Kanecki, K.; Malm, M. Evaluation of clinical meaningfulness of red clover

(*Trifolium pratense* L.) extract to relieve hot flushes and menopausal symptoms in peri-and post-menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2021, 13, 1258. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

60. Lemežienė, N.; Padaruskas, A.; Butkutė, B.; Cesevičienė, J.; Taujenis, L.; Norkevičienė, E.; Mikaliūnienė, J. The concentration of isoflavones in red clover (*Trifolium pratense* L.) at flowering stage. *Zemdirbyste* 2015, 102, 443–448. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

61. Nelsen, J.; Ulbricht, C.; Barrette, E.P.; Mac, D.S.; Tsouronis, C.; Rogers, A.; Basch, S.; Hashmi, S.; Bent, S.; Basch, E. Red Clover (*Trifolium pratense*) Monograph. *J. Herb. Pharmacother.* 2002, 2, 49–72. [[Google Scholar](#)]

62. Park, J.Y.; Lee, Y.; Lee, H.J.; Kwon, Y.S.; Chun, W. In silico screening of GABA aminotransferase inhibitors from the constituents of *Valeriana officinalis* by molecular docking and molecular dynamics simulation study. *J. Mol. Model.* 2020, 26, 228. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Kuroda, Y.; Kaga, A.; Tomooka, N.; Yano, H.; Takada, Y.; Kato, S.; Vaughan, D. QTL affecting fitness of hybrids between wild and cultivated soybeans in experimental fields. *Ecol. Evol.* 2013, 3, 2150–2168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

64. Murphy, P.A.; Barua, K.; Hauck, C.C. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002, 777, 129–138. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

65. European Medicines Agency (EMA); Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/220598/2016. Assessment Report on Glycine max (L.) Merr., Lecithinum; EMA: Amsterdam, The Netherlands; HMPC: London, UK, 2017; Volume 31, pp. 2–27. [[Google Scholar](#)]

66. Izumi, T.; Piskula, M.K.; Osawa, S.; Obata, A.; Tobe, K.; Saito, M.; Kataoka, S.; Kubota, Y.; Kikuchi, M. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J. Nutr.* 2000, 130, 1695–1699. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

67. Messina, M.; Mejia, S.B.; Cassidy, A.; Duncan, A.; Kurzer, M.; Nagato, C.; Ronis, M.; Rowland, I.; Sievenpiper, J.; Barnes, S. Neither soyfoods nor isoflavones warrant classification as endocrine disruptors: A technical review of the observational and clinical data. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021, 1–62. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

68. European Food Safety Authority (EFSA). Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J.* 2015, 13, 4246. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

69. Messina, M. Soy and health update: Evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 2016, 8, 754. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]

70. Messina, M.; Venter, C. Recent Surveys on Food Allergy Prevalence. *Nutr. Today* 2020, 55, 22–29. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

71. Kashani, L.; Saedi, N.; Akhondzadeh, S. Femicomfort in the treatment of premenstrual syndromes: A double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Iran. J. Psychiatry* 2010, 5, 47–50. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]

72. European Medicines Agency (EMA); Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/220598/2016. Assessment Report on Glycine max (L.) Merr., Lecithinum; EMA: Amsterdam, The Netherlands; HMPC: London, UK, 2017; Volume 31, pp. 2–27. [[Google Scholar](#)]

73. Стерді, Д.В.; Панай, Н. Рекомендації щодо лікування постменопаузальної вагінальної атрофії. Міжнародна група авторів товариства менопаузи. *Climacteric* 2010 , 13 , 509–522. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

74. Синха, А.; Ewies, ААА Негормональне місцеве лікування вульвовагінальної атрофії: сучасний огляд. *Climacteric* 2013 , 16 , 305–312. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

75. Nachtigall, LE Порівняльне дослідження: Replens проти локального естрогену у жінок у менопаузі. Фертильний. Стерильний. 1994 , 61 , 178–180. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

76. Чен, Дж.; Генг, Л.; Пісня, Х.; Лі, Х.; Джордан, Н.; Liao, Q. Оцінка ефективності та безпеки вагінального гелю з гіалуроновою кислотою для полегшення вагінальної сухості: багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, відкрите клінічне дослідження з паралельними групами. Дж. Секс. Мед. 2013 , 10 , 1575–1584. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

77. Паласіос, С.; Лоза, Ф.; Дексеус, Д.; Cortés, J. Корисні ефекти вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* на епітелізацію шийки матки, вагінальну мікробіоту та вагінальне здоров'я: пілотне дослідження у безсимптомних жінок. BMC Womens Health 2017 , 17 , 21. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

78. Паласіос, С. Управління урогенітальною атрофією. Maturitas 2009 , 63 , 315–318. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

79. Піцуні, Е.; Григоріадіс, Т.; Дускос, А.; Кіріакіду, М.; Фалагас, ME; Athanasiou, S. Ефективність вагінальної терапії, альтернативної вагінальним естрогенам, на сексуальну функцію та оргазм жінок у менопаузі: систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Євро. Ж. Обстет. Гінекол. Репрод. Biol. 2018 , 229 , 45–56. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

80. Едвардс, Д.; Panay, N. Лікування вульвовагінальної атрофії/сечостатевого синдрому менопаузи: Наскільки важливий склад вагінального мастила та зволожувача? Climacteric 2016 , 19 , 151–161. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

81. Фукс, EJ; Лі, Луїзіана; Торбенсон, MS; Парсонс, TL; Бакші Р.П.; Гвідос, А.М.; Hendrix, CW. Гіперосмолярна статева мастила викликає пошкодження епітелію в дистальному відділі товстої кишки: потенційний вплив на передачу ВІЛ. Ж. Інфікувати. дис. 2007 , 195 , 703–710. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

82. Даял, М.Б.; Вілер, Дж.; Вільямс, СJ; Barnhart, КТ Порухення епітелію верхнього жіночого репродуктивного тракту ноноксинолом-9. *Контрацепція* 2003 , 68 , 273–279. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

83. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. — 312 с.

84. Zhuo, Y., Chen, J., Xiao, S., Li, T., Wang, F., He, J., & Zhang, Z. (2021). Gels as emerging anti-icing materials: a mini review. *Materials Horizons*, 8(12), 3266-3280.

85. Sastri, T. K., Gupta, V. N., Chakraborty, S., Madhusudhan, S., Kumar, H., Chand, P., & Gowda, D. V. (2022). Novel gels: an emerging approach for delivering of therapeutic molecules and recent trends. *Gels*, 8(5), 316.

86. Suchithra, A. B., Jeganath, S., & Jeevitha, E. (2019). Pharmaceutical gels and recent trends—A review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(12), 6181-6186.

87. Державна Фармакопея України: в 3 томах. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

88. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с. ISBN 966-95824-1-5.

89. Baranova, I. I. (2009). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 5, 112-116.

90. Kelmann, R. G., Colombo, M., Nunes, R. J., Simões, C. M. O., Koester, L. S. (2018). Nanoemulsion-Loaded Hydrogels for Topical Administration of Pentyl Gallate. *AAPS PharmSciTech.*, 19 (6), 2672–2678. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1099-8>.

91. Tadros, T. F. (2011). Rheology of dispersions: principles and applications. John Wiley & Sons, 345.
92. Mezger T. G. Rheology Handbook. London: Applied Science Publishers, 2006. 299 p.
93. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 1. Харків: ПІРЕГ, 2004. 520 с .
94. Давидова, Ю., Лиманська, А., Двудіт, М., & Федорова, Н. (2021). Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (9-10), 17–22. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578>
95. Da Silva AS, Baines G, Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Modern man-agement of genitourinary syndrome of menopause. *Fac Rev*. 2021;10:25. doi: 10.12703/r/10-25
96. Rahmani Y, Chaleh KC, Shahmo-hammadi A, Safari S. Effect of Herbal Medicine on Vaginal Epithelial Cells: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Menopausal Med*. 2018;24(1):11-6. doi: 10.6118/jmm.2018.24.1.11.
97. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423) [Internet]. New York: United Nations; 2019. 46 p. Available from: https://population.un.org/wpp/Publica-tions/Files/WPP2019_Highlights.pdf

SUMMARY

Anastasiia Lykhohrai

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A MOISTURIZING AGENT FOR THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

Scientific supervisor: Hlushchenko O. M.

Key words: medicinal treatment, gel, estrogen, menopause

Introduction. The problem of women's health during the pre- and postmenopause period is becoming increasingly important and requires new treatment strategies for the symptoms of menopause. According to the World Health Organization, by the end of 2030, 1.2 billion women will be in postmenopause. Symptoms of the genitourinary syndrome of menopause (GSM) affect more than 50% of middle-aged and older women. They can be chronic and progressive and require proper care and treatment.

Materials and methods. The methods of mathematical statistics and information search were used.

Results. The problem of women's health during the pre- and postmenopause period is becoming increasingly important and requires new treatment strategies for the symptoms of menopause.

Typically, estrogen replacement therapy is used to treat the symptoms of GSM, but there are contraindications for certain categories of women who are not recommended to use estrogen replacement therapy. In cases where mild to moderate vaginal dryness is present, the use of vaginal lubricants or moisturizers is recommended as first-line therapy.

According to the analysis of literature data, moisturizers have the ability to retain and accumulate water, which is then released locally, leading to increased hydration, mimicking physiological vaginal secretions. This provides rapid relief of local symptoms, especially vaginal dryness. However, their chemical composition varies greatly, and some products can cause harmful effects due to non-physiological pH, osmotic pressure, and impurities. These drugs should be as "similar" as possible to vaginal secretion in terms of pH and osmotic pressure. The ideal moisturizer, lubricant, or lubricant should have a pH of 3,5-5 and an osmolality of 200-600 mOsms/kg.

In the course of the experiment, it was found that a drug in the form of a gel is a universal and promising dosage form with moderate osmotic activity.

A drug was developed based on hyaluronic acid and plant extracts with phytoestrogenic activity. The ratio of the components of the developed drug is able to provide the necessary pharmacological action, deep moisturizing of the intimate area, safety, as well as proper consumer properties (odor, ease of application, stability during storage).

The physicochemical and structural-technological parameters of the developed product were established.

The technological process, the scheme of production of the drug, and the critical points that must be controlled during the technological process were developed.

Therefore, it is important to note that the development of new non-hormonal moisturizing drugs for the relief of symptoms of GSM is an urgent and promising scientific direction in the development of drugs.

Conclusions. Based on the data from literature sources, the data on the problems of women's health in the pre- and postmenopause period were analyzed, the stages of aging of the reproductive system of women, atrophic changes in the urinary system, clinical manifestations, symptoms associated with the central nervous system and sexual function were considered. The methods of treatment of the genitourinary syndrome of menopause were described, alternative methods of treatment of the symptoms of menopause and the general health of women were considered. The optimal research concept was chosen, active pharmaceutical ingredients and excipients were characterized and selected. A convenient and effective dosage form for use by women in the pre- and postmenopause period was justified.