

Р.І. Забава¹, О.В. Бевз^{1*}, О.І. Швець², Н.В. Калашник², О.В. Криванич³, В.А. Гончарук², В.А. Георгіяниці¹, 

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЕСТРАДІОЛУ ВАЛЕРАТУ У ФОРМІ ПАСТИЛОК МАЛОСЕРІЙНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ В УМОВАХ АПТЕКИ

*Національний фармацевтичний університет¹**вул. Григорія Сковороди, 53, Харків, 61002, Україна**Аптека № 2 «Хемотека» Фармацевтичного департаменту ПП «Інфузія»²**вул. Чигиринська, 21/13, Черкаси, 18030, Україна**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»³**пл. Народна, 3, Ужгород, 88000, Україна**National University of Pharmacy¹**Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine***e-mail: bevez.helen@gmail.com**Pharmacy No. 2 Chemoteka of Pharmacy Department "Infusia"²**Chyhyrynska str., 21/13, Cherkasy, 18000, Ukraine**e-mail: viktorii.honcharuk@uf.ua**State Institution of Higher Education "Uzhhorod National University"³**Narodna sq. 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine**e-mail: olga.kryvanych@uzhnu.edu.ua***Цитування:** *Медичні перспективи. 2026. Т. 31, № 2. С. 188-198***Cited:** *Medicni perspektivi. 2026;31(2):188-198***Ключові слова:** *естрадіолу валерат, пастилки, екстемпоральне виробництво, рідинна хроматографія, стандартизація, контроль якості***Key words:** *estradiol valerate, pastilles, extemporaneous compounding, liquid chromatography, standardization, quality control*

Реферат. Забезпечення якості лікарського засобу естрадіолу валерату у формі пастилок малосерійного виготовлення в умовах аптеки. Забава Р.І., Бевз О.В., Швець О.І., Калашник Н.В., Криванич О.В., Гончарук В.А., Георгіяниці В.А. Сучасний розвиток фармацевтичної галузі орієнтований на підвищення ефективності, безпеки та персоналізації фармакотерапії, що особливо актуально у сфері гормональної замісної терапії для жінок різних вікових груп. Одним з найважливіших гормонів, дефіцит якого призводить до гормональних станів, таких як менопауза, є естрадіол. Наявні на фармацевтичному ринку форми естрадіолу (таблетки, гелі, пластирі, спреї) мають ряд обмежень — низьку біодоступність, ризик тромбоемболії, міжіндивідуальну варіабельність абсорбції, що обумовлює потребу у створенні нових систем доставки. Перспективним напрямом є оромукозні лікарські форми, зокрема пастилки, які забезпечують обхід метаболізму першого проходження через печінку, стабільну абсорбцію та зручність застосування. У цьому контексті виготовлення пастилок для сублінгвального або трансбукального застосування з естрадіолу валератом може бути першим кроком до створення серії персоналізованих препаратів для жінок з різними клінічними потребами — від менопаузальних розладів до гормонального дефіциту після гінекологічних операцій. А аптечне виробництво має потенціал стати ділянкою реалізації лікарського засобу естрадіолу валерату у формі пастилок для забезпечення потреб пацієнтів. Для впровадження запропонованого лікарського засобу в практику необхідно забезпечити якість готового продукту відповідно до вимог чинного законодавства. Тому метою дослідження було провести аналітичний супровід фармацевтичної розробки пастилок, що містять естрадіолу валерат, та оцінити відповідність методик контролю якості фармакопейним вимогам і міжнародним стандартам. Для ідентифікації, оцінювання однорідності вмісту та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта в досліджуваному лікарському засобі застосовано методику рідинної хроматографії, адаптовану з монографії Європейської фармакопеї «Естрадіолу валерат» та верифіковану відповідно до вимог Державної фармакопеї України. Вивчені валідаційні характеристики продемонстрували, що допоміжні речовини не заважають визначенню естрадіолу валерату в об'єкті дослідження, отримані результати достовірні, не обтяжені систематичною похибкою. У ході дослідження методика була перенесена для

кількісного визначення естрадіолу валерату в пастилках для сублінгвального або трансбукального застосування, вміст активної речовини в лікарському засобі на момент випуску становить $0,710 \pm 0,0084$ мг. Дані, отримані в результаті вивчення хімічної стабільності, доводять, що лікарський засіб стабільний впродовж 6 місяців за умови зберігання при температурі $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Запропонована методика визначення естрадіолу валерату в складі пастилок може бути рекомендована до подання в регуляторні органи для реєстрації з метою подальшого використання під час офіційного контролю якості лікарського засобу та впровадження в практику аптечного виробництва екстемпоральних лікарських засобів.

Abstract. Quality assurance of the estradiol valerate medicinal product in the form of small-scale manufactured pastilles in pharmacy conditions. Zabava R.I., Bezv O.V., Shvets O.I., Kalashnyk N.V., Kryvanych O.V., Honcharuk V.A., Georgiyants V.A. The modern development of the pharmaceutical industry is focused on improving the efficacy, safety, and personalization of pharmacotherapy, which is particularly relevant in the field of hormone replacement therapy for women of different age groups. One of the most important hormones, the deficiency of which leads to hormone-dependent conditions such as menopause, is estradiol. The estradiol dosage forms currently available on the pharmaceutical market (tablets, gels, patches, and sprays) have a number of limitations, including low bio-availability, the risk of thromboembolic events, and interindividual variability in absorption, which necessitates the development of new drug delivery systems. A promising approach involves oromucosal dosage forms, particularly pastilles which provide avoidance of first-pass hepatic metabolism, stable absorption, and convenience of administration. In this context, the preparation of estradiol valerate pastilles for sublingual or transbuccal administration may represent the first step toward the development of a series of personalized medicinal products for women with various clinical needs, ranging from menopausal disorders to hormone deficiency following gynecological surgery. Furthermore, extemporaneous pharmacy compounding has the potential to serve as a basis for the implementation of estradiol valerate medicinal products in the form of pastilles to meet patient needs. To introduce the proposed medicinal product into pharmaceutical practice, it is necessary to ensure the quality of the finished product in accordance with current regulatory requirements. Therefore, the aim of the study was to provide analytical support for the pharmaceutical development of pastilles containing estradiol valerate and to assess the compliance of the quality control methods with pharmacopoeial requirements and international standards. For the identification, assessment of content uniformity, and quantitative determination of the active pharmaceutical ingredient in the studied dosage form, a liquid chromatography method adapted from the European Pharmacopoeia monograph "Estradiol Valerate" and verified in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was applied. The studied validation characteristics demonstrated that the excipients did not interfere with the determination of estradiol valerate in the tested formulation, and the obtained results were reliable and not affected by systematic error. During the study, the analytical procedure was successfully adapted for the quantitative determination of estradiol valerate in pastilles for sublingual or transbuccal administration; the content of the active substance in the medicinal product upon release was (0.710 ± 0.0084) mg. The data obtained from the chemical stability study demonstrated that the medicinal product remained stable for 6 months under storage conditions at a temperature of $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$. The proposed method for the determination of estradiol valerate in pastilles may be recommended for submission to regulatory authorities for registration purposes, with the prospect of its further application in official quality control procedures and the implementation of extemporaneous medicinal product compounding practice in pharmacies.

Менопауза є природним біологічним станом, пов'язаним зі зниженням продукції естрогенів в організмі жінки, що часто супроводжується симптомами, які значно знижують якість життя. Замісна гормональна терапія, зокрема з використанням естрадіолу, залишається стандартним методом симптоматичного лікування менопаузи [1].

Також знижений рівень естрадіолу в жінок репродуктивного віку є однією з причин виникнення бактеріального вагінозу та аеробного вагініту [2]. Вважається, що естроген стимулює проліферацію клітин плоского епітелію в слизовій оболонці піхви, що збільшує вироблення глікогену. Глюкоза, мальтоза та мальтодекстрини, що утворилися шляхом гідролізу глікогену, підтримують проліферацію вагінальних лактобацил [3].

На сьогодні на фармацевтичному ринку представлено моно- та багатокомпонентні лікарські засоби з естрадіолом у дозуваннях 0,5 мг,

1 мг, 1,53 мг та 2 мг у формах таблеток, вагінальних гелів, трансдермальних пластирів та спреїв [4]. Однак традиційні пероральні форми часто мають обмеження в застосуванні через підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень, а також низьку біодоступність у пацієнток із синдромом подразненого кишківника чи при одночасному прийомі антагоністів H – гістамінових рецепторів, що знижують засвоєння естрогенів [1, 5]. Вагінальні гелі розглядалися як альтернатива, однак характеризуються низькою комплаєнтністю та меншою ефективністю в контролі вазомоторних симптомів (припливи та нічна пітливість). Трансдермальне введення вважається безпечнішим щодо ризику венозної тромбоемболії, проте обмежене нестабільним всмоктуванням і значною міжіндивідуальною варіабельністю біодоступності (25-225%). На абсорбцію впливають бар'єрні властивості шкіри,

фізико-хімічні характеристики препарату та кровообіг, який змінюється протягом доби [6]. Таким чином, обмеження вагінальних, пероральних і трансдермальних форм обумовлюють необхідність пошуку альтернативних шляхів введення естрогенів для підвищення комплаєнтності пацієнтів, безпеки й ефективності терапії.

Упродовж останніх років зростає інтерес до розробки оромукозних лікарських форм, зокрема пастилок, які вважаються пацієнт-орієнтованими засобами доставки. Зручність застосування (можливість приймати їх без води) робить ці лікарські засоби ідеальною системою доставки

для лікарських засобів, які зазнають екстенсивного метаболізму першого проходження через печінку, зокрема для естрадіолу, біодоступність якого при пероральному застосуванні становить лише близько 5% [7].

Однією з перспективних форм естрадіолу є естрадіолу валерат (3-гідроксиестра-1,3,5(10)-трієн-17β-іл пентаноат, М.м. 365.5 (рис. 1), що є низькоактивним естрогеном, який був розроблений для зменшення впливу на систему згортання крові та зниження ризику венозної тромбоемболії [8].

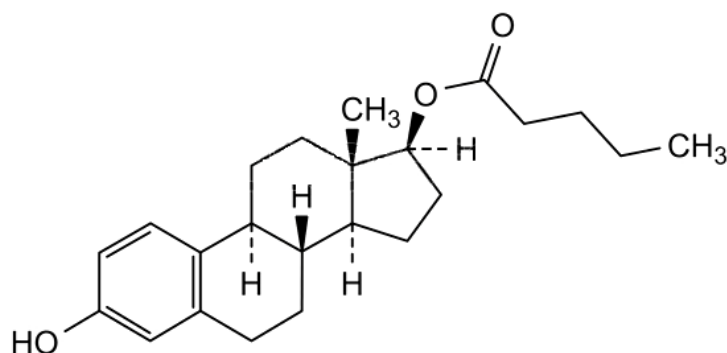


Рис. 1. Хімічна формула естрадіолу валерату

Таким чином, розробка лікарського засобу у формі пастилок для сублінгвального або трансбукального застосування з естрадіолу валератом є актуальною та перспективною для персоналізованої гормональної терапії, оскільки поєднує високу ефективність зі зручністю застосування для пацієнток. Однак при виготовленні таких форм в аптечних умовах необхідно забезпечити аналітичний супровід для підтвердження ідентичності, однорідності, кількісного вмісту активних речовин та стабільності лікарського засобу з дотриманням фармакопейних вимог.

Мета дослідження – провести аналітичний супровід фармацевтичної розробки пастилок для сублінгвального або трансбукального застосування, що містять естрадіолу валерат, та оцінити відповідність методик контролю якості фармакопейним вимогам і міжнародним стандартам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження стала дослідно-промислова серія лікарського засобу естрадіолу валерату 0,7 мг у формі пастилок для сублінгвального або трансбукального застосування, виготовлена в умовах аптеки № 2 «ХЕМОТЕКА» Фармацевтичного департаменту ПП «Інфузія».

При виконанні дослідження в якості стандартного зразка для приготування розчину порівняння використовували естрадіолу валерат (99,9%, Sigma-Aldrich), для приготування розчину плацебо використовували поліетиленгліколь 1500 (99,9%, Steroid S.p.A), кремнію діоксид колоїдний безводний (99,9%, Merck KGaA), блокатор гіркоти Bitter-Block Pure Powder (Specialized Rx), екстракт стевії TruClear Stevia Plus (Specialized Rx), для приготування досліджуваних розчинів та рухомої фази використовували розчинники хроматографічної чистоти (вода для хроматографії Р, ацетонітрил Р1).

Упродовж 2024-2025 років було підібрано методики контролю якості, вивчені валідаційні характеристики запропонованих методик та проведена апробація на об'єкті дослідження, відповідно до фармакопейних вимог, що висуваються до оромукозних препаратів за показниками «Ідентифікація», «Однорідність вмісту» та «Кількісне визначення» та встановлення терміну придатності за результатами вивчення хімічної стабільності досліджуваного лікарського засобу.

Ідентифікацію, однорідність вмісту та кількісне визначення проводили за методикою рідинної хроматографії (ДФУ/ЄФ, 2.2.29), що

пропонується монографією Європейської фармакопеї (ЄФ) для субстанції естрадіолу валерат після її верифікації [9, 10, 11].

Аналіз проводили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity II, обладнаному УФ-/діодно-матричними детекторами (Agilent Technologies, США), з використанням колонки хроматографічної Kinetex, довжиною 100 мм, діаметром 4,6 мм з розміром часток 2,6 мкм (Polar C 18 100 Å), ваг лабораторних електронних RADWAG AS 200/C, ультразвукової бані Sonorex Digitec DT100H., рН метр И-160МІ. Пробопідготовку проводили, використовуючи мірний посуд класу А. Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою програмного пакета LabSolutions, версія 5.97 (Shimadzu).

Умови хроматографування

Колонка: хроматографічна колонка розміром 100 мм, діаметром 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецил силільним для хроматографії Р з розміром часток 2,6 мкм.

Рухома фаза:

- рухома фаза А – вода Р;
- рухома фаза В – ацетонітрил Р1.

Хроматографування проводили в градієнтному режимі (табл. 1):

- швидкість потоку – 2,0 мл/хв;
- детектування – спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм;
- об'єм інжекції – 5 мкл.

Таблиця 1

Хроматографування в градієнтному режимі

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0-1	48	52
1-10	48-35	52-65
10-17,5	35-0	65-100
17,5-26	0	100

Вміст естрадіолу валерату в 1 пастильці при проведенні тесту «Однорідність вмісту» розраховують виходячи із заявленого вмісту естрадіолу валерату в стандартному зразку за формулою:

$$x = \frac{S_t \times m_{RS} \times V_{fl} \times P_{RS}}{S_{RS} \times V_{pip.}}$$

де S_t – середня площа піка естрадіолу валерату на хроматограмі випробовуваного розчину,
 m_{RS} – наважка стандартного зразка естрадіолу валерату,
 P_{RS} – вміст естрадіолу валерату в стандартному зразку,
 V_{fl} – об'єм мірної колби, що використовується для приготування випробовуваного розчину (b)
 $V_{pip.}$ – об'єм аликвоти випробовуваного розчину (a) для приготування випробовуваного розчину (b)
 S_{RS} – середня площа відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Для показника «Кількісне визначення» активного фармацевтичного інгредієнта в лікарському засобі запропоновано використовувати підхід Британської фармакопеї і використовували середнє значення 10 окремих результатів, отриманих при проведенні тесту «Однорідність вмісту».

Випробуваний розчин (a): 1 пастилку (еквівалентну 0,7 мг естрадіолу валерату) розчиняють в ацетонітрилі Р1 і доводять об'єм розчину тим

самим розчинником до 100,0 мл (концентрація естрадіолу валерату – 7,0 мкг/мл).

Випробуваний розчин (b): 2,0 мл випробовуваного розчину (a) доводять ацетонітрилом Р1 до 10,0 мл (концентрація естрадіолу валерату – 1,4 мкг/мл).

Розчин порівняння (a): 7,0 мг естрадіолу валерату (СЗ) розчиняють в ацетонітрилі Р1 і доводять тим самим розчинником до 100,0 мл. 2,0 мл отриманого розчину доводять ацетонітрилом Р1 до 100,0 мл (концентрація естрадіолу валерату – 1,4 мкг/мл).

Розчин порівняння (b). Розчин для перевірки чутливості системи: 5,0 мл розчину порівняння (a) доводять ацетонітрилом Р1 до 20,0 мл (концентрація естрадіолу валерату – 0,35 мкг/мл).

Верифікація методики

Верифікації піддавалась адаптована методика кількісного визначення естрадіолу валерату монографії Європейської фармакопеї «Естрадіолу валерат».

Протокол розроблено з урахуванням вимог ДФУ 5.3.N.2 Валідація аналітичних методик і випробувань та рекомендацій РА/РН/ОМСЛ (13) 82 R5 [11, 12]. Для підтвердження можливості використання методики для проведення

випробувань «Ідентифікація», «Однорідність вмісту» та «Кількісне визначення» необхідно перевірити такі параметри: придатність хроматографічної системи, специфічність, лінійність, прецизійність, правильність та стабільність досліджуваних розчинів.

Для визначення специфічності методики використовували такі розчини:

- розчин модельної суміші (а): 1,134 г суміші компонентів (приготовленої відповідно до рецептури) лікарської форми (еквівалентно 0,7 мг естрадіолу валерату) розчиняють в ацетонітрилі Р1 і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл;

- розчин модельної суміші (b): 2,0 мл розчину модельної суміші (а) доводять ацетонітрилом Р1 до 10,0 мл (концентрація естрадіолу валерату – 1,4 мкг/мл).

- розчин плацебо: 1,134 г плацебо лікарської форми (приготовлений відповідно до рецептури без додавання естрадіолу валерату) розчиняють в ацетонітрилі Р1 і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл. 2,0 мл отриманого розчину доводять ацетонітрилом Р1 до 10,0 мл.

Підтвердження лінійності та правильності методики

Модельні розчини для вивчення лінійності та правильності готували шляхом розведення аликвот розчину модельної суміші (а) до отримання концентрації розчинів 1,12 мкг/мл (L1), 1,19 мкг/мл (L2), 1,26 мкг/мл (L3), 1,33 мкг/мл (L4), 1,40 мкг/мл (L5), 1,47 мкг/мл (L6), 1,54 мкг/мл (L7), 1,61 мкг/мл (L8), 1,68 мкг/мл (L9) естрадіолу валерату відповідно.

Визначення стабільності досліджуваних розчинів

Для вивчення стабільності використовували випробовуваний розчин (b) та розчин порівняння (а). Досліджували можливість зберігання розчинів у віалі, у термостаті автосамплера протягом 24 годин.

Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel [11]. Для обробки отриманих результатів використовували розрахунок середнього значення, стандартного відхилення середнього результату та відносного стандартного відхилення (RSD). Додаткових методів математичної статистики не застосовували, оскільки дослідження мало аналітичний характер.

Дослідження не передбачало залучення людей або тварин, не використовувались персональні дані чи результати клінічних обстежень, тому

етичний висновок біоетичної комісії та письмова інформована згода не отримувалися.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним з ключових нормативних документів, що визначає вимоги до якості лікарських засобів, у тому числі виготовлених в умовах аптеки, є фармакопея, а в Україні – Державна фармакопея України (ДФУ). Відповідно до вимог, виробництво лікарських засобів має здійснюватися з використанням речовин, що відповідають вимогам відповідних монографій фармакопей (ДФУ, ЄФ або Фармакопеї США). Особлива увага приділяється контролю якості, який повинен проводитися за фармакопейними методиками, адаптованими (верифікованими) з урахуванням складу та форми випуску лікарського засобу [10, 13, 14].

Таким чином, дотримання фармакопейних вимог є обов'язковою умовою для запровадження методик контролю якості в практику. У зв'язку з цим при підборі методики для трансферу було проведено огляд монографій провідних фармакопей світу на субстанцію та готові лікарські засоби естрадіолу валерату.

Згідно з монографіями Фармакопеї США «Естрадіолу валерат» та «Естрадіолу валерат, розчин для ін'єкцій» для ідентифікації та кількісного визначення естрадіолу валерату запропоновано методика рідинної хроматографії методом внутрішнього стандарту з використанням у якості внутрішнього стандарту розчину тестостерону бензоату в тетрагідрофурані (2 мг/мл), рухомої фази – суміші розчину амонію нітрату з ацетонітрилом, нерухомої фази – колонки 300 мм x 4 мм з насадкою L1 та детектуванні при 280 нм [14].

У ДФУ відсутня монографія на субстанцію естрадіолу валерату, оскільки ДФУ повністю гармонізована з Європейською фармакопеею, у якій така монографія наявна, її положення можуть бути використані для контролю якості естрадіолу валерату в об'єкті дослідження. Згідно з вимогами зазначеної монографії, методика рідинної хроматографії не передбачає використання внутрішнього стандарту та великої кількості неекологічних реактивів, що стало підставою для надання їй пріоритету над методикою, наведеною у Фармакопеї США.

У ході дослідження було протестовано та верифіковано методику визначення естрадіолу валерату, подану в монографії ЄФ «Естрадіолу валерат» з метою її впровадження для проведення контролю якості лікарського засобу естрадіолу валерату у формі пастилок.

Визначення стабільності випробовуваного розчину та розчину порівняння (табл. 2)

Перевірка стабільності випробовуваного розчину та розчину порівняння є складовою оцінки робастності методики і проводиться до початку

інших валідаційних досліджень, оскільки зміна концентрації аналіту в розчинах може впливати на достовірність отриманих результатів.

Таблиця 2

Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину та розчину порівняння

Хроматограма	Площа естрадіолу валерату	«Знайдено/введено»	Відхилення від 100%
Свіжоприготовлений випробовуваний розчин (b)	462,998	-	-
Випробовуваний розчин (b), 24 год	452,435	97,7	-2,3
Свіжоприготовлений розчин порівняння (a)	462,435	-	-
Розчин порівняння (a), 24 год	455,499	98,5	-1,5
Вимога			≤ 5%
Висновок			Витримуються

Результати (табл. 2), отримані на початку аналізу і через 24 години термостатування розчинів, доводять їхню стійкість, оскільки отримані значення вмісту естрадіолу валерату у випробовуваному розчині (b) та розчині порівняння (a) не перевищують значення $\max \Delta A_s$, тобто $|\Delta_{Time}| \leq 5\%$.

Придатність хроматографічної системи

Для перевірки придатності хроматографічної системи одержували достатню кількість паралельних хроматограм розчинів порівняння (a) та (b).

Результати визначення придатності хроматографічної системи наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати вивчення придатності хроматографічної системи

№	Параметр	Вимога	Результат	Висновок
1	Відносне стандартне відхилення, розраховане для піка естрадіолу валерату, одержаного з 5 паралельних хроматограм розчину порівняння (a)	не більше 5,0%	2,86%	Відповідає
2	Співвідношення сигнал/шум, розраховане для піка естрадіолу валерату, одержаного на хроматограмі розчину порівняння (b)	не менше 10	≥ 95	Відповідає

Таким чином, вимоги до придатності хроматографічної системи витримуються.

Специфічність методики

Для підтвердження специфічності аналітичної методики та ідентифікації аналітів визначуваних речовин порівнювали хроматограми, одержані з таких розчинів:

- розчину порівняння (a) (рис. 2 a);
- випробовуваний розчин (b) (рис. 2 b);

- розчин модельної суміші (b) (рис. 2 c);
- розчин плацебо (рис. 2 d).

На хроматограмах розчину плацебо відсутні додаткові піки, час утримування яких збігався би з часом утримування цільового піка естрадіолу валерату. Це підтверджує специфічність методики та відсутність впливу допоміжних речовин на визначення активного фармацевтичного інгредієнта в досліджуваному лікарському засобі.

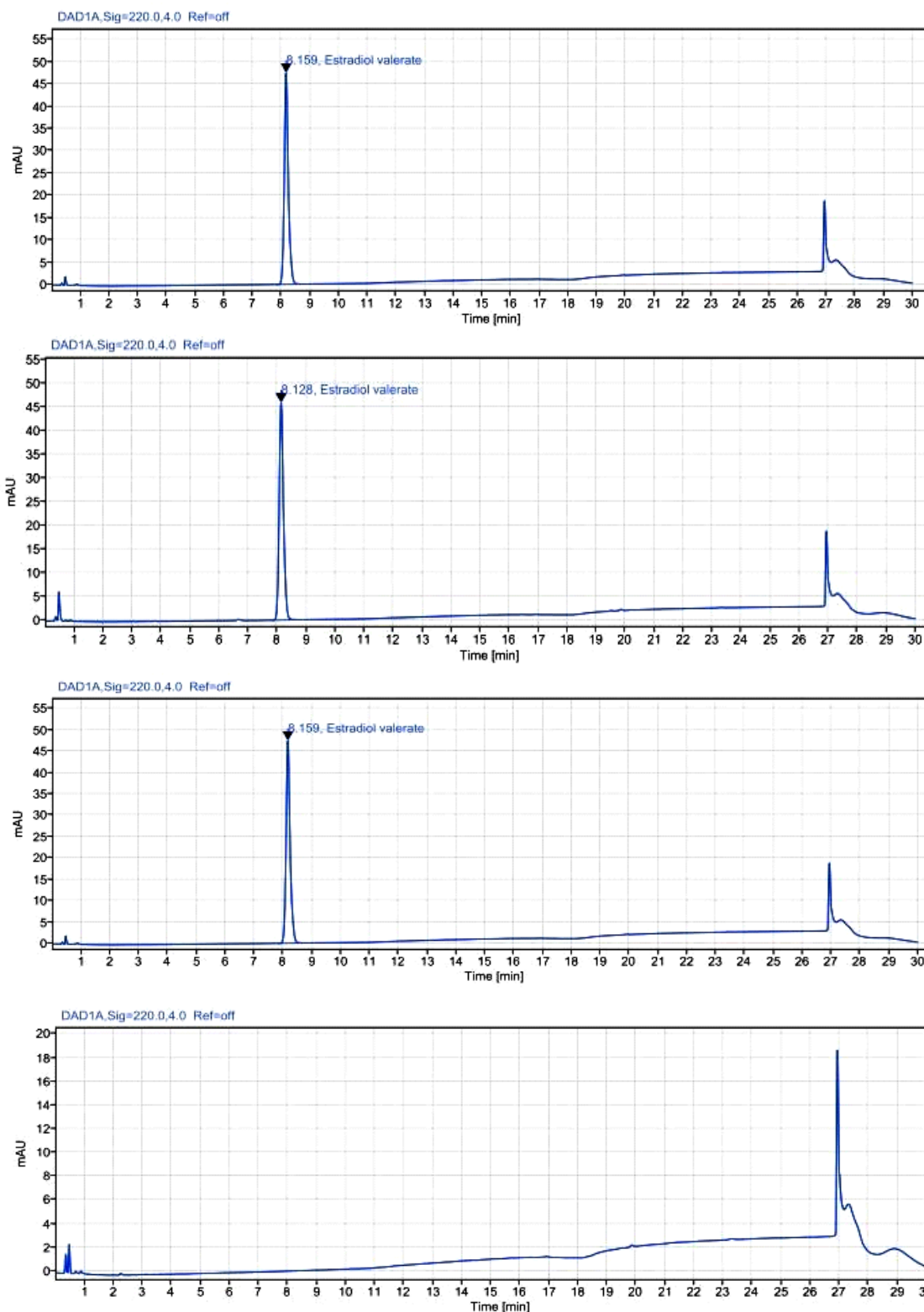
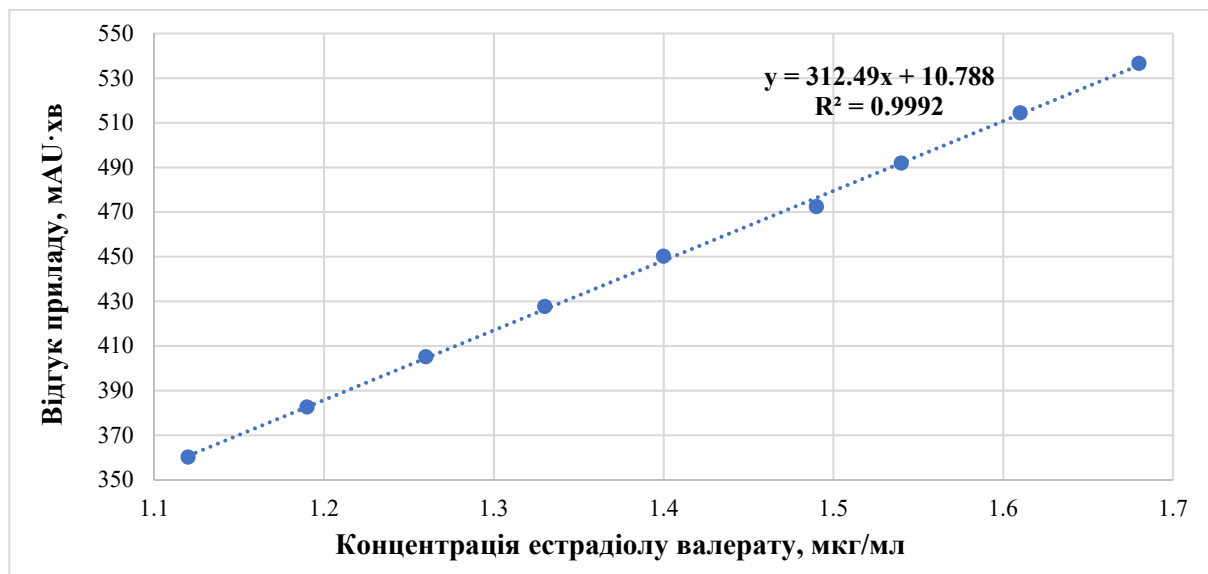


Рис. 2. Типові хроматограми: а – розчину порівняння (а),
б – випробуваного розчину (б), с – розчину модельної суміші (в), d – розчину плацебо

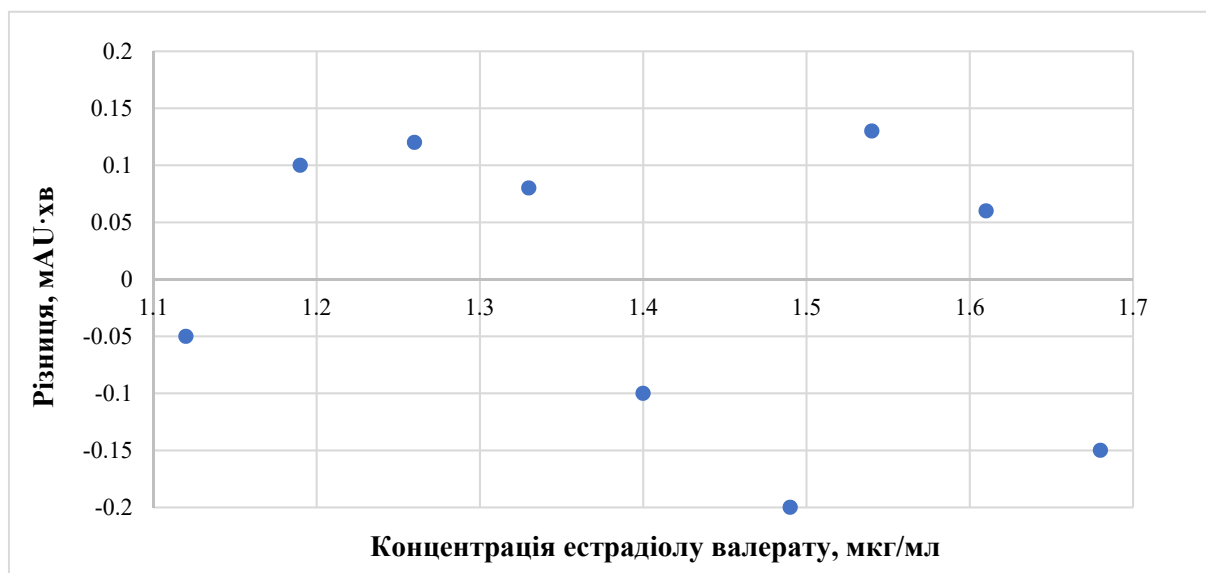
Лінійність методики

Лінійність для досліджуваної методики вивчали для 9 концентрацій модельних розчинів L1-

L9, які охоплювали діапазон від 80% до 120% від номінального вмісту активного фармацевтичного інгредієнта (рис. 3).



а



б

Рис. 3. Графік залежності відгуку приладу від концентрації естрадіолу валерату в модельних розчинах: а – графік регресії; б – графік залишків

Розраховані значення відповідають критеріям придатності, залишки випадковим чином розкидані навколо 0. Лінійність методики доведено в зазначеному діапазоні.

Ідентифікація

За результатами отриманих даних рекомендовано ідентифікацію естрадіолу валерату в складі таблеток проводити за часом утримання основного піка, який має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі, отриманий з розчину порівняння (а).

Однорідність вмісту

Випробування однорідності вмісту ґрунтується на кількісному визначенні вмісту активної

речовини в кожній з 10 одиниць відібраних довільно таблеток.

Для приготування розчину порівняння (а) була взята наважка 0,00704 г естрадіолу валерату (СЗ). Середня площа піка становила 462,435.

Результати кількісного визначення естрадіолу валерату наведено в таблиці 4.

Як видно з отриманих даних (табл. 4), лікарський засіб витримує випробування «Однорідність вмісту»: вміст естрадіолу валерату в жодній таблетці не виходить за межі 85%-115% від середнього вмісту, що підтверджено статистичними даними (табл. 5).

Таблиця 4

Однорідність вмісту естрадіолу валерату в пастилках

№ зразка	Площа піка (середнє з 3 вимірювань)	Кількісний вміст естрадіолу валерату, мг	Середній кількісний вміст естрадіолу валерату, мг	Вміст АФІ в кожній одиниці від середнього вмісту, %
1	469,511	0,712	0,710	100,29
2	479,703	0,728		102,47
3	472,863	0,717		101,00
4	456,741	0,693		97,57
5	462,573	0,702		98,81
6	475,650	0,721		101,60
7	461,248	0,700		98,53
8	472,970	0,717		101,03
9	458,846	0,696		98,02
10	471,430	0,715		100,69
Вимога				85 - 115
Висновок				Відповідає

Кількісне визначення

На момент випуску лікарського засобу кількісний вміст естрадіолу валерату в складі пастилок має становити 0,665 мг-0,735 мг. Відповідно до проведеного випробування «Однорідність вмісту» середнє значення кількісного вмісту естрадіолу валерату становить $0,710 \pm 0,0084$ мг, що відповідає вимогам та може бути використано як критерій якості виготовленого лікарського засобу.

Встановлення терміну придатності

Одним з доказів установлення терміну придатності є вивчення хімічної стабільності лікарського засобу протягом проміжку часу. Запропоновані вище методики були перенесені для вивчення стабільності засобу протягом 180 днів, з проведенням контролю дослідно-промислової серії кожні 30 днів. Результати наведено в таблиці 6.

Таблиця 5

Статистична обробка даних кількісного визначення естрадіолу валерату в пастилках

$\bar{X}$	v	S ²	S	Sx	Δx	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}$	ϵ	Sr	$S\bar{X}_{gr}$	RSD $\bar{X}$
0,710	9	0,0001	0,0118	0,0037	0,0266	0,0084	1,1857	3,7495	0,017	0,0052	0,52

Під час 6-місячного періоду вивчення хімічної стабільності вміст естрадіолу валерату залишався стабільним; зміни концентрації не перевищували $\pm 1\%$ від вихідного значення. Це відповідає фармакопейним критеріям прийнятності для стабільних лікарських засобів, що підтверджує хімічну стабільність препарату впродовж 6 місяців при зберіганні за температури 15-25°C в оригінальній упаковці.

Отримані результати узгоджуються із сучасними тенденціями розвитку оромукозних систем доставки естрогенів, які розглядаються як перспективний напрям персоналізованої гормональної терапії [15]. Зокрема, вчені Абделла та співавт. [6] продемонстрували перспективність мукоадгезивних букальних плівок естрадіолу для забезпечення прогнозованої абсорбції та уникнення метаболізму першого проходження через

печінку. На відміну від зазначеного дослідження, у якому основна увага приділялась біофармацевтичним характеристикам і прогнозуванню «*in vivo*» ефективності, у цій роботі акцент зроблено

на фармакопейному аналітичному супроводі та стандартизації екстемпорального лікарського засобу естрадіолу валерату.

Таблиця 6

Результати вивчення хімічної стабільності пастилок з естрадіолу валератом

Показник	Дні проведеного дослідження						
	0	30	60	90	120	150	180
Ідентифікація	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність вмісту	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення, мг	0,7100	0,7107	0,7112	0,7103	0,7105	0,7111	0,7106

Важливим результатом дослідження є підтвердження можливості використання адаптованої методики Європейської фармакопеї для контролю якості нового оромукозного лікарського засобу без необхідності розробки повністю нової аналітичної процедури. Отримані показники специфічності, лінійності та прецизійності свідчать про придатність методики для практичного застосування в контролі якості пастилок з естрадіолу валератом. Відсутність впливу допоміжних речовин на визначення аналіту підтверджує правильність вибору складу лікарської форми та умов хроматографування.

На відміну від промислових трансдермальних або пероральних форм естрадіолу, запропонований підхід потенційно дозволяє реалізувати принципи персоналізованої фармакотерапії шляхом індивідуального підбору дози та складу лікарського засобу відповідно до клінічних потреб пацієнтки [16]. Це є особливо актуальним для пацієнтів з непереносимістю традиційних лікарських форм, порушеннями всмоктування або потребою в нестандартних дозуваннях.

ВИСНОВКИ

1. Адаптовано та верифіковано методику монографії Європейської фармакопеї на субстанцію естрадіолу валерату для проведення контролю якості активного фармацевтичного інгредієнта в складі нового лікарського засобу екстемпорального виготовлення у формі пастилок за показниками «Ідентифікація», «Однорідність вмісту» та «Кількісне визначення».

2. Запропоновано застосування підходу Британської фармакопеї під час випробування «Кількісне визначення», що полягає у використанні середнього значення десяти визначень, отриманих при проведенні аналізу «Однорідність вмісту», із допустимими відхиленнями вмісту активної речовини $\pm 5\%$ від номінального значення.

3. За результатами досліджень підтверджено хімічну стабільність екстемпорального лікарського засобу у формі пастилок протягом шести місяців зберігання при температурі 15-25°C.

4. Отримані в ході досліджень дані можуть бути використані під час впровадження лікарського засобу естрадіолу валерату у формі пастилок для сублінгвального або трансбукального застосування у виробництво в умовах аптек.

Внески авторів:

Забава Р.І. – дослідження, візуалізація;

Бевз О.В. – дослідження, формальний аналіз, адміністрування проєкту, написання – початковий проєкт;

Швець О.І. – дослідження, методологія;

Калашник Н.В. – дослідження, ресурси;

Криванич О.В. – дослідження, ведення, знаходження фінансової підтримки;

Гончарук В.А. – курація даних, концептуалізація, програмне забезпечення;

Георгіянц В.А. – керівництво, перевірка, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. [Menopausal disorders and other conditions in the perimenopausal period. Unified clinical protocol of

primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Order of the Ministry of Health of

Ukraine dated 2022 Jun 17 No. 1039]; Kyiv. 2022. 51 p. Ukrainian.

2. Riazanova OD. [Hormonal state of women of reproductive age with non-specific vaginitis]. *Medicni Perspektivi*. 2023;28(1):119-24. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276040>

3. Ostafiichuk S, Drogomyretska N, Kusa O, Neiko O, Levitsky I, Kinash N. [Optimization of treatment and prevention of recurrences of bacterial vaginosis in postmenopausal women]. *Medicni Perspektivi*. 2024;29(4):136-45. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319326>

4. [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. [Internet]. [cited 2025 Jan 22]. Ukrainian. Available from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

5. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reprod Health*. 2023;29(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>

6. Abdella S, Afinjuomo F, Song Y, Upton R, Garg S. Mucoadhesive buccal film of estradiol for hormonal replacement therapy: development and in-vivo performance prediction. *Pharmaceutics*. 2022;14:542. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030542>

7. Valdes A, Patel P, Bajaj T. Estrogen therapy. [Updated 2025 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541051/>

8. Haverinen AH, Luiro KM, Szanto T, et al. Combined oral contraceptives containing estradiol valerate vs ethinylestradiol on coagulation: a randomized clinical

trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101:1102-11. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.14428>

9. [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Suppl. 5. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”; 2021. 424 p. Ukrainian.

10. European Pharmacopoeia. 12th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines; 2022. Available from: <https://pheur-online.edqm.eu>

11. [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Suppl. 7. Vol. 2. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”; 2024. 424 p. Ukrainian.

12. European OMCL Network. PA/PH/OMCL (13) 82 R5. Validation/Verification of Analytical Procedures. General European OMCL Network (GEON) Quality Management Document; 12 p.

13. [State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Vol. 3. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”; 2014. 732 p. Ukrainian.

14. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42–NF 37). Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2019. Available from: <https://www.uspnf.com/purchase-uspnf>

15. Bahraminejad S, Almoazen H. Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*. 2025;17(8):1073. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081073>

16. Puccetti M, Pariano M, Schoubben A, Giovagnoli S, Ricci M. Biologics, theranostics, and personalized medicine in drug delivery systems. *Pharmacological Research*. 2024;201:107086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107086>

Стаття надійшла до редакції 21.10.2025;
затверджена до публікації 19.05.2026