

Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»  
Міністерство освіти і науки України

Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ДМИТРЕНКО ОЛЕКСАНДРА ВАСИЛІВНА**

УДК 615.47 + 615.454.2 + 65.018.2 + 616.65-002

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ ПРИНЦИПИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА  
УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ІНВАЗИВНОГО МЕДИЧНОГО ВИРОБУ  
ІЗ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ**

163 – Біомедична інженерія

16 -Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ О.В. Дмитренко

Наукові керівники: Галкін Олександр Юрійович, д.б.н., проф.  
Голембіовська Олена Ігорівна, к.фарм.н., доц.

Київ – 2025

## АНОТАЦІЯ

Дмитренко О.В. Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія. – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню науково-технічних аспектів розробки, стандартизації та управління ризиками інвазивних медичних виробів для ректального застосування, що містять біологічно активні речовини рослинного походження. У роботі досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біологічні властивості медичних виробів із комбінованим складом, їхню відповідність сучасним міжнародним стандартам та регуляторним вимогам.

У першому розділі проведено систематичний аналіз сучасних підходів до оцінки безпеки та ефективності медичних виробів. Розглянуто особливості нормативної бази України, гармонізованої з міжнародними стандартами ISO 10993 (оцінка біосумісності), ISO 14971 (управління ризиками) та положеннями Регламенту (ЄС) 2017/745. Описано сучасні тенденції в розробці медичних виробів ректального застосування, що містять біологічно активні речовини. Особливу увагу приділено проблемі розмежування медичних виробів і лікарських засобів на основі їхнього механізму дії. Визначено значущість випробувань біосумісності, зокрема цитотоксичності, сенсibiliзації, які є необхідними для медичних виробів, що містять біологічно активні компоненти. Акцент зроблено на комплексній стратегії оцінки безпечності, яка поєднує лабораторні дослідження *in vitro* та доклінічні випробування *in vivo* з метою зниження потенційних ризиків при клінічному використанні.

У другому розділі роботи детально описано матеріали та методи, які використовувалися для дослідження. Зокрема, подано характеристику

рослинних екстрактів (карликова пальма, любисток лікарський, календула лікарська), отриманих методом надкритичної рідинної екстракції CO<sub>2</sub>, та основ для супозиторіїв (масло какао, Suppocire® AML, Witepsol® H15, поліетиленгліколі).

Для оцінки фізико-хімічних властивостей та якості супозиторіїв було застосовано широкий спектр методів: візуальний огляд, вимірювання розмірів, визначення однорідності маси, межі міцності, часу плавлення, розм'якшення та розпадання. Крім того, проведено кількісне визначення вмісту активних речовин у супозиторіях та дослідження їхньої мікробіологічної чистоти. Для оцінки цитотоксичної дії препаратів використано методи культивування клітин та МТТ-тест. Отримані результати статистично оброблено з використанням t-критерію Стьюдента та ANOVA.

Третій розділ присвячено розробці оптимальної рецептури ректальних супозиторіїв із використанням рослинних компонентів, які демонструють протизапальну, антианδροгенну та антиоксидантну активність. На основі аналізу літературних даних і попередніх експериментів було відібрано три основні біологічно активні інгредієнти: екстракт ягід карликової пальми (*Saw palmetto*), екстракт коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та екстракт квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*). Досліджено вплив комбінацій цих компонентів на фізико-хімічні властивості супозиторіїв, їх стабільність і рівномірність розподілу активних речовин. Обрано допоміжні речовини, такі як жирова основа, яка забезпечує стабільність і зручність застосування.

У четвертому розділі оцінено біосумісність розроблених супозиторіїв відповідно до стандарту ISO 10993. Проведено тести на:

- Цитотоксичність – оцінено вплив активних компонентів на клітинні культури, що підтвердило відсутність у них токсичної дії.
- Сенсibiliзацію – перевірено алергічну реактивність супозиторіїв, яка виявилася мінімальною.

- Подразнення – встановлено, що супозиторії не викликають подразнення шкіри та слизових оболонок.

Результати свідчать про високу біосумісність розроблених супозиторіїв, що дозволяє рекомендувати їх для подальших доклінічних досліджень.

Також у цьому розділі наведено результати клінічного оцінювання терапевтичної ефективності ректальних супозиторіїв на моделі хронічного запалення. Застосування поєднання активних компонентів у формі супозиторіїв забезпечує виражений синергетичний ефект, що проявляється у:

- Зниженні набряку та запальної реакції – встановлено значне зменшення рівня запального процесу в зоні застосування, що підтверджується гістологічними даними.

- Відновленні мікроциркуляції – вивчено вплив активних компонентів на покращення кровопостачання у зоні запалення.

- Антиоксидантній активності – проведено аналіз рівня окислювальних маркерів, який показав зниження вільнорадикального окислення під дією супозиторіїв.

- Зменшенні больового синдрому – встановлено, що застосування супозиторіїв сприяє швидкому зняттю больових симптомів.

Порівняння з традиційними методами лікування (пероральні препарати, ін'єкційні форми) показали перевагу ректальних супозиторіїв у зниженні побічних ефектів, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, та забезпеченні локальної дії. Це свідчить про перспективність розроблених виробів для лікування хронічного простатиту та інших запальних станів.

У цьому розділі акцентується увага на важливості систематичного підходу до управління ризиками, пов'язаними з використанням медичних виробів ректального застосування. На основі стандарту ISO 14971 розроблено модель управління ризиками, яка включає:

- Ідентифікацію ризиків – виявлено потенційні ризики, пов'язані з біологічно активними речовинами (варіабельність сировини, можливість алергічних реакцій, взаємодія з чутливими тканинами).

- Оцінку ризиків – проаналізовано вплив кожного ризику на безпеку та ефективність супозиторіїв. Для цього використано матрицю оцінки ризиків із визначенням їхньої ймовірності та серйозності наслідків.
- Мінімізацію ризиків – розроблено заходи, спрямовані на зниження ризиків, включаючи контроль якості сировини, вдосконалення технологічного процесу та проведення випробувань в процесі виробництва та при випуску готового продукту.

Система управління ризиками може бути впроваджена виробниками для покращення якості продукції та забезпечення її відповідності сучасним міжнародним стандартам.

Практичне значення роботи полягає у створенні медичних виробів, які відповідають сучасним міжнародним вимогам щодо безпеки та ефективності. Запропоновані підходи до розробки, стандартизації та управління ризиками сприяють вдосконаленню терапії хронічного простатиту та інтеграції українських виробників у міжнародний ринок. Рекомендації роботи можуть бути використані регуляторними органами та виробниками для вдосконалення процесів розробки, оцінки відповідності та впровадження медичних виробів на ринок.

Таким чином, виконані дослідження закладають основу для подальшої розробки інноваційних медичних виробів, що поєднують високу ефективність із безпекою та відповідають найвищим стандартам сучасної медицини.

**Ключові слова:** медичні вироби, супозиторії ректальні, біологічно активні речовини, рослинні екстракти, карликова пальма, любисток лікарський, календула лікарська, простатопротектор, дизайн виробу, стандартизація, біосумісність, управління ризиками.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### **Статті:**

1. **Dmytrenko O.V.**, Arkhipova M.A., Starosyla D.B., Rybalko S.L., Gevorkyan M., Galkin A.Yu. Biological Evaluation of Medical Devices in the Form of Suppositories for Rectal and Vaginal Use. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021; 5(4): 228-237. (Фахове видання категорії Б; 163 Біомедична інженерія) Доступно на: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.4.249082> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)
2. **Dmytrenko O.**, Lutsenko T., Dmytrenko A., Bessalova O. Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*. 2024; 9(2): 407-425. (Scopus, Q4) Доступно на: <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276> (Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних наукових джерел, підготовці статті до друку)
3. HOLEMBIOVSKA O., **Dmytrenko O.** Synergistic Suppository Herbal Formulation for Prostatitis Treatment. *Біомедична інженерія і технологія*. 2024 Nov 8;(15):1–16. (Фахове видання категорії Б; 163 Біомедична інженерія) Доступно на: <https://doi.org/10.20535/.2024.15.311320> (Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних наукових джерел, підготовці статті до друку)
4. Golembiovskaya O., **Dmytrenko O.**, Galkin A. Design and development of novel herbal suppository formulation for prostatitis treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024; 8(4): 23-38. (Scopus, Q4). Доступно на: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317124> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)

**Тези доповідей:**

**5. Dmytrenko O., Galkin O.** Regulatory, medical and technical aspects of circulation of medical devices in the form of suppositories for rectal and vaginal usage. У: Modern technologies of biomedical engineering = Сучасні технології біомед. інженерії : proceedings of the I International scientific and technical conference, Odesa, may 25–27, 2022. – Odesa, 2022. – P. 224–226. Доступно на: <http://dspace.opu.ua/jspui/handle/123456789/12764> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)

**6. Дмитренко О.В., Луценко Т.М., Галкін О.Ю.** Ризик-контрольований підхід при оцінці клінічних даних медичних виробів у формі супозиторіїв для ректального застосування. У: Problems of Environmental Biotechnology. 2023 Feb 1;(1). Доступно на: <https://doi.org/10.18372/2306-6407.1.17150> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, підготовці тез до друку)

**7. Dmytrenko O.V., Lytsenko T.M., Dmytrenko A.M.** Risk-Controlled Approach To The Evaluation Of The Efficacy And Safety Of Herbal Composition With Prostate-Protective Properties In The Form Of Rectal Suppositories. У: Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 125-річному ювілею Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» (13-14.12.2023, м. Київ) : ел.збірник / Упоряд.: О.І. Голембіовська – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023. – 13 с. (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)

**8. Dmytrenko O.V., Dmytrenko A.M.** Risk Management While Using Phytocomposition With Prostate-Protective Properties. У: «Ліки – людині»: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. (21-22 березня 2024 року) – Х. :

НФаУ, 2024 – С. 15-17. *(Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)*

***Праці, які додатково відображають результати дисертації:***

**9. Dmytrenko O., Galkin A.** Biological Assessment Of Plant Extracts Based Medical Devices In The Form Of Rectal Use Suppositories // Efficiency and safety issues of modern multicomponent herbal medicines: Monograph / A. Galkin, N. Gorchakova, G.Zaychenko et al.; Editors: A. Galkin, N. Gorchakova. - Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute, Publ. house “Polytechnica”; 2024. - P. 134-144. *(Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних, написанні розділу 7)*



## ABSTRACT

*Dmytrenko O.V.* Scientific and technical principles of standardisation and risk assessment of an invasive medical device with prostate-protective effect. – Qualification scientific work as a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 163 – Biomedical Engineering. – National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute,” Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to a comprehensive study of the scientific and technical aspects of development, standardization, and risk management of invasive medical devices for rectal application containing biologically active substances of plant origin. The study investigates the physicochemical, pharmacotechnological, and biological properties of medical devices with a combined composition, their compliance with modern international standards, and regulatory requirements.

The first chapter systematically analyzes modern approaches to assessing the safety and effectiveness of medical devices. It examines the peculiarities of the Ukrainian regulatory framework harmonized with international standards ISO 10993 (biocompatibility assessment), ISO 14971 (risk management), and the provisions of Regulation (EU) 2017/745. Current trends in the development of rectal medical devices containing biologically active substances are described, with particular attention to the issue of distinguishing medical devices from medicinal products based on their mechanism of action. The importance of biocompatibility testing, including cytotoxicity, sensitization, which are essential for medical devices containing biologically active components, is highlighted. Emphasis is placed on a comprehensive safety assessment strategy that combines *in vitro* laboratory studies and *in vivo* preclinical trials to minimize potential risks during clinical use.

The second chapter details the materials and methods used in the study. It provides a characterization of plant extracts (saw palmetto, lovage root, and calendula flower), obtained through supercritical CO<sub>2</sub> extraction, and the bases for suppositories (cocoa butter, Suppocire® AML, Witepsol® H15, and polyethylene glycols).

A wide range of methods was employed to evaluate the physicochemical properties and quality of suppositories: visual inspection, measurement of dimensions, determination of mass uniformity, strength, melting time, softening time, and disintegration time. Additionally, the quantitative determination of active substances in suppositories and their microbiological purity was conducted. Cytotoxic effects were evaluated using cell culture methods and the MTT assay. The results were statistically processed using Student's t-test and ANOVA.

The third chapter focuses on developing the optimal formulation of rectal suppositories using plant components that demonstrate anti-inflammatory, antiandrogenic, and antioxidant activities. Based on a literature review and preliminary experiments, three main biologically active ingredients were selected: saw palmetto berry extract (*Saw palmetto*), lovage root extract (*Levisticum officinale*), and calendula flower extract (*Calendula officinalis*). The effects of these combinations on the physicochemical properties, stability, and uniform distribution of active substances in the suppositories were studied. Excipients, such as a fatty base ensuring stability and ease of use, were selected.

In the fourth chapter, the biocompatibility of the developed suppositories was evaluated in accordance with ISO 10993 standards. The following tests were conducted:

- Cytotoxicity – confirming no toxic effects of the active components on cell cultures.
- Sensitization – demonstrating minimal allergic reactivity of the suppositories.
- Irritation – showing that the suppositories do not cause skin or mucous membrane irritation.

This chapter also indicate high biocompatibility of the developed suppositories, enabling their recommendation for further preclinical studies.

The fourth section presents the results of clinical evaluation of the therapeutic efficacy of rectal suppositories in a model of chronic inflammation. The use of a

combination of active ingredients in the form of suppositories provides a pronounced synergistic effect, which is manifested in:

- Reduction of swelling and inflammation – demonstrated by a significant decrease in the inflammatory process, confirmed by histological data.
- Restoration of microcirculation – showing improved blood supply in the inflamed area.
- Antioxidant activity – indicated by reduced oxidative markers due to the suppositories.
- Pain relief – revealing rapid alleviation of pain symptoms.

Results with traditional treatment methods (oral and injectable forms) showed the advantage of rectal suppositories in reducing side effects, particularly gastrointestinal issues, and ensuring localized action. This highlights the potential of the developed products for treating chronic prostatitis and other inflammatory conditions.

The chapter also emphasizes the importance of a systematic approach to risk management for rectal medical devices. Following ISO 14971, a risk management model was developed, including:

- Risk identification – identifying potential risks associated with biologically active substances (e.g., variability in raw materials, allergic reactions, interaction with sensitive tissues).
- Risk assessment – the impact of each risk on the safety and effectiveness of the suppositories has been analyzed. A risk assessment matrix was used to determine the probability and severity of potential consequences.
- Risk minimization – measures have been developed to reduce risks, including raw material quality control, improvement of the technological process, and testing during production and at the release of the final product.

The risk management system can be implemented by manufacturers to improve product quality and ensure compliance with modern international standards.

The practical significance of this work lies in creating medical devices that meet modern international safety and efficacy requirements. The proposed approaches to development, standardization, and risk management contribute to improving chronic prostatitis therapy and integrating Ukrainian manufacturers into the international market. The study's recommendations can be utilized by regulatory authorities and manufacturers to enhance the processes of development, conformity assessment, and market implementation of medical devices.

Thus, the completed research forms a foundation for further development of innovative medical devices that combine high effectiveness with safety and meet the highest standards of modern medicine.

**Keywords:** medical devices, rectal suppositories, biologically active substances, plant extracts, saw palmetto, lovage, calendula, prostate protector, product design, standardization, biocompatibility, risk management.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ</b> .....	16
<b>ВСТУП</b> .....	18
<b>РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ НОРМАТИВНО-ПРАВОВИХ ПІДХОДІВ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА РИЗИКІВ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ ІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	25
1.1. Проблеми термінології сучасної нормативної бази України .....	25
1.2. Порівняння відмінностей у визначенні поняття медичний виріб та класифікація медичних виробів за Директивою 93/42/ЄЕС та Регламентом 2017/745 (MDR) .....	28
1.3. Проблеми класифікації медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин .....	34
1.4. Оцінка безпечності медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин .....	44
1.5. Стандартизація фізико-хімічних показників медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин, як елемент забезпечення безпечності для пацієнта.....	52
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ</b> .....	58
2.1. Об'єкти дослідження .....	58
2.1.1. Рослинні екстракти .....	58
2.1.2. Компоненти основи .....	59
2.2. Методи, використані в роботі.....	60
2.2.1. Візуальна характеристика (зовнішній вигляд) .....	60
2.2.2. Розміри (довжина та ширина) .....	61
2.2.3. Однорідність маси.....	61
2.2.4. Межа міцності на руйнування.....	61
2.2.5. Час плавлення .....	61
2.2.6. Час розм'якшення.....	61
2.2.7. Час розпадання .....	62
2.2.8. Кількісне визначення.....	62
2.2.9. Мікробіологічна чистота та ефективність антимікробних консервантів.....	62
2.2.10. Дослідження розчинення <i>in vitro</i> .....	63
2.2.11. Культивування культур клітин.....	64

2.2.12. Визначення цитотоксичної концентрації (CC <sub>50</sub> ) за ЦПД.....	65
2.2.13. Визначення цитотоксичної концентрації (CC <sub>50</sub> ) за МТТ-тестом ..	65
2.3. Статистична обробка результатів досліджень.....	66
2.4. Термінологічний та систематичний аналіз наукової та регуляторної літератури.....	66
2.5. Структурний аналіз небезпек.....	66
<b>РОЗДІЛ 3. НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИЗАЙНУ, АНАЛІТИЧНОЇ ТА ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ .....</b>	<b>68</b>
3.1. Вибір рослинних інгредієнтів, компонентів основи та обґрунтування рецептури медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	68
3.1.1. Обґрунтування використання СО <sub>2</sub> екстракту плодів ягід карликової пальми ( <i>Saw Palmetto</i> ) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями.....	74
3.1.2. Обґрунтування використання СО <sub>2</sub> екстракту кореня любистку лікарського ( <i>Levisticum officinale</i> ) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями.....	75
3.1.3. Обґрунтування використання СО <sub>2</sub> екстракту квіток календули лікарської ( <i>Calendula officinalis</i> ) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями.....	77
3.1.4. Обґрунтування вибору формулювання для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	78
3.2. Визначення компонентів основи для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями ..	79
3.3. Розробка та обґрунтування раціонального технологічного процесу медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	83
3.4. Аналітична стандартизація медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.....	87
3.4.1. Фізико-хімічна стандартизація та кінетики вивільнення активних речовин медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.....	88

3.4.2. Мікробіологічна стандартизація та вивчення антимікробної активності медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	97
3.4.3. Розробка специфікації та методів контролю якості медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	100
<b>РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ, АНАЛІЗ РИЗИКІВ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ.....</b>	<b>106</b>
4.1. Біологічне оцінювання медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями .....	106
4.1.1. Визначення цитотоксичної концентрації (CC <sub>50</sub> ) медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв .....	107
4.1.2. Дослідження сенсibiliзуючої та шкірноподрозніжуючої дії медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв.....	110
4.2. Клінічне оцінювання медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв .....	113
4.2.1. Оцінка клінічної ефективності фітокомпозиції медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв .....	114
4.3. Аналіз ризиків медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв .....	127
4.3.1. Ідентифікація ризиків при застосуванні медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв.....	131
4.3.2. Оцінка прийнятності загального залишкового ризику для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв.....	149
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>153</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>156</b>
<b>ДОДАТОК А.....</b>	<b>192</b>
<b>ДОДАТОК Б.....</b>	<b>193</b>
<b>ДОДАТОК В.....</b>	<b>194</b>
<b>ДОДАТОК Г .....</b>	<b>196</b>

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ХП	-	хронічний простатит
ХАП	-	хронічний абактеріальний простатит
ДГПЗ	-	доброякісна гіперплазія передміхурової залози
ЄФ	-	Європейська Фармакопея
КУО	-	Колонієутворюючі одиниці
WoE	-	вага доказів (Weight of evidence)
Регламент	-	Регламент Європейського Парламенту і Ради (ЄС) 2017/745 від 5 квітня 2017 року Про Медичні Вироби, Внесення Змін До Директиви 2001/83/ЄС, Регламенту (ЄС) № 178/2002 і Регламенту (ЄС) № 1223/2009 Та Скасування Директив Ради 90/385/ЄЕС і 93/42/ЄЕС
ТР	-	Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений Постановою КМУ від 2 жовтня 2013 року № 753
MDCG	-	Координаційна група з медичних виробів (Medical Device Coordination Group)
EMA	-	Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency)
ECHA	-	Європейське агентство з хімічних речовин (European Chemicals Agency)
EFSA	-	Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority)
USEPA	-	Агентство з охорони навколишнього середовища США (United State Environmental Protection Agency)
SEM	-	скануюча електронна мікроскопія (Scanning Electron Microscopy)
VLM	-	мікроскопія у видимому світлі (Visible Light Microscopy)
XPS	-	рентгенівська фотоелектронна спектроскопія (X-ray photoelectron spectroscopy)
FTIR	-	інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (Fourier-transform infrared spectroscopy)
E&Ls	-	аналіз екстрагованих і вилуговуваних речовин (analysis of extractables and leachables)
TRA	-	Оцінка токсикологічного ризику (Toxicological Risk Assessment)
MOS	-	запас безпеки/ міцності (Margin of Safety)
ASTM	-	Американське товариства випробувань і матеріалів (American Society for Testing and Materials)
GLP	-	належна лабораторна практика (Good laboratory practice)
CER	-	Звіт про клінічну оцінку (Clinical evaluation report)



PSUR	-	Періодичний звіт з безпеки (Periodic Safety Update Report)
PMCF	-	Постмаркетингове клінічне спостереження (Post-Market Clinical Follow-Up)
ICH	-	Міжнародна рада з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
IR	-	інфрачервоний (Infrared),
NIR	-	інфрачервоний діапазон (Near-infrared),
NMR	-	ядерний магнітний резонанс (Nuclear Magnetic Resonance)
MS	-	мас-спектрометрія (Mass Spectrometry)
HPLC	-	високоєфективна рідинна хроматографія (High performance liquid chromatography)
GC	-	газова хроматографія (Gas chromatography)
HPTLC	-	високоєфективна тонкошарова хроматографія (High performance thin-layer chromatography)
CE	-	капілярний електрофорез (Capillary Electrophoresis)
LC	-	рідинна хроматографія (Liquid chromatography)
UV-Vis	-	спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях (Ultraviolet–visible)
ATR-FTIR	-	інфрачервона спектроскопія з прямим ослабленим повним відбиттям із перетворенням Фур'є (Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
BRM	-	ботанічні довідкові матеріали (Botanical Reference Materials)
LC-HR-MS/MS	-	рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією високої роздільної здатності (Liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry)
CC <sub>50</sub>	-	цитотоксична концентрація
ЦПД	-	цитопатогенна дія
ОГ	-	оптична густина

## ВСТУП

### Актуальність теми.

Розвиток сучасних медичних технологій вимагає впровадження високоякісних і безпечних медичних виробів, які відповідають сучасним регуляторним стандартам та забезпечують ефективність лікування [1, 2]. Інвазивні медичні вироби, особливо ті, що містять біологічно активні речовини, можуть зайняти ключове місце в терапії різних захворювань [3]. Їх застосування в урології, проктології та інших сферах медицини є важливим для покращення якості життя пацієнтів, однак ці вироби потребують ретельної оцінки безпеки, стандартизації та управління ризиками.

Особливої уваги заслуговують вироби ректального застосування, такі як супозиторії, що забезпечують прямий вплив на патологічну зону, мінімізуючи системні побічні ефекти [4]. Використання таких виробів є перспективним у лікуванні хронічного простатиту (ХП) [5] – захворювання, яке уражує чоловіків репродуктивного віку і часто призводить до порушення репродуктивної функції. Згідно з даними, до 60-65% пацієнтів із ХП страждають на хронічний абактеріальний простатит (ХАП) [6], для лікування якого ефективними є препарати рослинного походження [7]. Наприклад, екстракт ягід карликової пальми (*Saw palmetto*) та екстракт коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та екстракт квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*) виявляють протизапальні, антиандрогенні, спазмолітичні, сечогінні та антиоксидантні властивості [8, 9, 10]. Розробка супозиторіїв на основі таких екстрактів є актуальною через їхній позитивний вплив на симптоми простатиту, зокрема дизуричні порушення, болісні відчуття та запалення.

Водночас розробка та впровадження таких виробів стикаються із низкою викликів, серед яких можна відмітити наступні:

*Суворі регуляторні вимоги.* Регламент (ЄС) 2017/745 вимагає високого рівня прозорості та стандартизації процесів оцінки відповідності медичних виробів. Особливо актуальними є питання розмежування медичних виробів та

лікарських засобів, що ґрунтуються на основному механізмі дії виробу [11]. Для багатьох виробів, зокрема тих, що містять біологічно активні речовини, цей аспект залишається викликом [3].

*Необхідність оцінки біосумісності.* Для медичних виробів, які контактують із чутливими тканинами, критично важливо оцінити біосумісність матеріалів. Міжнародний стандарт ISO 10993-1 визначає основні принципи проведення таких досліджень, однак його рекомендації не завжди враховують специфіку матеріалів природного походження [12]. Це ускладнює розробку та стандартизацію виробів, таких як супозиторії.

*Проблеми управління ризиками.* Ефективне управління ризиками є ключовим для забезпечення безпеки медичних виробів [13]. Інвазивні вироби, які містять рослинні компоненти, мають потенційні ризики, зумовлені варіабельністю сировини, можливістю алергічних реакцій або взаємодії із тканинами. Актуальним залишається розробка моделей управління ризиками, які враховують ці аспекти [12].

*Вплив на лікування хронічного простатиту.* Хронічний простатит є складним та поширеним захворюванням, що впливає на якість життя чоловіків. Традиційна терапія, яка включає антибіотики та протизапальні препарати, має обмежену ефективність і часто супроводжується побічними ефектами [14]. У цьому контексті рослинні компоненти, такі як екстракти карликової пальми, любистку та нагідок лікарських, є перспективними через їхній протизапальний, антианδροгенний та антиоксидантний ефекти [8,9, 15, 16].

*Потреба у вдосконаленні нормативної бази.* В Україні система оцінки відповідності медичних виробів ще не повністю гармонізована із європейськими стандартами. Це обмежує можливості національних виробників у виході на міжнародні ринки. Розробка науково обґрунтованих підходів до стандартизації та оцінки відповідності інвазивних медичних виробів є важливим кроком для інтеграції української продукції у глобальну систему охорони здоров'я.

*Економічний аспект.* Розробка медичних виробів із використанням рослинних компонентів є перспективною не лише з точки зору терапевтичної ефективності, але й економічної доцільності. Рослинні компоненти, такі як *Saw palmetto*, є доступними й мають значний потенціал для зниження вартості лікування порівняно із синтетичними препаратами [17].

Загалом актуальність теми дослідження обумовлена потребою у створенні нових підходів до розробки, стандартизації та регуляторного забезпечення медичних виробів ректального застосування. Ці вироби не лише сприяють підвищенню ефективності лікування, але й забезпечують високий рівень безпеки для пацієнтів, зокрема у сфері лікування ХП. Вирішення цих завдань сприятиме інтеграції національної нормативної бази із сучасними міжнародними вимогами, що забезпечить покращення доступу до інноваційних рішень у сфері охорони здоров'я.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота виконана на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського в рамках науково-дослідних робіт «Розробка інноваційних біомедичних технологій та продуктів для діагностики та лікування патологій людини» (державний реєстраційний номер 0119U103789) та «Розроблення гелю з ранозагоювальними властивостями для зовнішнього застосування» (державний реєстраційний номер 0123U104137), а також у відділі регуляторних відносин, менеджменту якості та науково-технічних розробок ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА» у рамках відповідних науково-технічних програм.

#### **Мета і завдання дослідження.**

*Метою* роботи було наукове обґрунтування принципів біологічної, фізико-хімічної та технологічної стандартизації, а також управління ризиками для інвазивними медичними виробами, що містять біологічно активні речовини, на прикладі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання**:

- провести аналіз нормативної бази України та Європейського Союзу щодо особливостей обігу медичних виробів, що містять біологічно активні речовини;
- провести обґрунтування якісного та кількісного складу фітокомпозиції для розроблення на її основі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями;
- розробити склад та технологію ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями, а також провести їх стандартизацію за фізико-хімічними та мікробіологічними показниками;
- провести біологічне оцінювання розробленого медичного виробу згідно вимог стандартів серії ISO 10993;
- здійснити клінічне оцінювання розробленого медичного виробу згідно вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 2.10.2013 р. № 753;
- виконати аналіз ризиків розробленого медичного виробу з урахуванням нормативних документів України та Європейського Союзу.

**Об'єкт дослідження:** принципи біологічної, фізико-хімічної та технологічної стандартизації й управління ризиками для інвазивних медичних виробів, що містять біологічно активні речовини.

**Предмет дослідження:** методи та засоби стандартизації й управління ризиками для інвазивних медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, на прикладі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.

**Методи дослідження:** фізико-хімічні, біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, фармакогностичні, інженерно-технологічні, статистичні, а також методи термінологічного аналізу, систематизації та структурного аналізу.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше обґрунтовано та розроблено рецептуру ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями на основі фітокомпозиції із екстрактів ягід карликової пальми (*Saw palmetto*), коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*) та квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), а також проведено їх стандартизацію за фізико-хімічними та мікробіологічними показниками. Доведено, що розроблений медичний виріб є біосумісним відповідно до вимог стандартів серії ISO 10993. Вперше для оригінальної фітокомпозиції медичного виробу проведено науково-технічну оцінку ризиків, пов'язаних із застосуванням розробленого медичного виробу, що враховує вимоги ISO 14971 та Технічного регламенту щодо медичних виробів.

Результати роботи розширили та доповнили науково-методичні та науково-технічні основи класифікування та стандартизації інвазивних медичних виробів, що містять біологічно активні речовини.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати біологічного оцінювання медичного виробу, проведені відповідно до стандартів ISO 10993, можуть бути використані органами з оцінки відповідності для підтвердження безпеки і ефективності виробу під час його сертифікації.

Розроблені рекомендації щодо оцінки ризиків медичних виробів, які враховують специфіку рослинних інгредієнтів, можуть бути адаптовані для гармонізації принципів технічного регулювання обігу медичних виробів в Україні із законодавством (рекомендаціями) Європейського Союзу.

Запропоновані методи фізико-хімічної та мікробіологічної стандартизації розробленого медичного виробу можуть бути використані при розробленні інших видів фармацевтичної та парафармацевтичної продукції.

Результати роботи впроваджено з 2023/24 н.р. у викладання дисциплін «Системи забезпечення якості у біомедичній інженерії та біофармації» та «Регуляторні відносини у біомедичній інженерії та біофармації»

(магістерський рівень вищої освіти) для здобувачів спеціальності 163 Біомедична інженерія на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського (довідка про використання результатів дисертаційної роботи від 23.01.2025 р.), у виробничому процесі ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» (довідка про впровадження результатів дисертаційної роботи від 20.12.2024 р.) та використано у методичних підходах до процедур оцінки відповідності медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, в органі з оцінки відповідності ТОВ «УкрМедСерт» (довідка про впровадження результатів дисертаційної роботи від 17.01.2025 р.).

#### **Особистий вклад здобувача.**

Результати роботи, що викладені в дисертації, одержані автором або за його безпосередньої участі. Планування експериментальної роботи та узагальнення отриманих результатів проводилося спільно з науковими керівниками д.б.н., проф. Галкіним О.Ю. та к.фарм.н., доц. Голембіовською О.І. Хіміко-аналітичні та фармако-технологічні дослідження проводилися спільно із к.фарм.н., доц. Голембіовською О.І. Біологічне оцінювання медичного виробу проводили спільно з д.м.н., проф. Рибалко С.Л. та к.б.н., с.н.с. Старосилою Д.Б. Аналіз літературних даних за деякими темами проводили спільно із к.т.н., доц. Луценко Т.М., к.б.н., с.н.с. Беспаловою О.Я., Дмитренком А.М.

#### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дисертації представлені на науково-практичних конференціях та з'їздах: на Proceedings of the I International Scientific and Technical Conference «Modern Technologies of Biomedical Engineering», May 25–27, 2022, Odesa, Ukraine; на науково-практичній конференції Проблеми екологічної біотехнології: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції «Новітні досягнення біотехнології», 23-24 вересня 2022 р., м. Київ; на науково-практичній конференції Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії : матеріали Міжнародної науково-

практичної конференції, присвяченої 125-річному ювілею Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», 13-14.12.2023, м. Київ; на науково-практичній конференції VII International Scientific and Practical Conference «Medicines for Humans», 21-22 березня 2024 року, м. Харків.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких: 1 монографія, 2 статті у періодичних виданнях, що індексуються Scopus (Q4), 2 статті у наукових фахових виданнях України категорії Б за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія, 4 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Зміст роботи викладено на 198 сторінках. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів та їх обговорення, висновків, списку використаних джерел з 261 найменувань та 3 додатків. Робота містить 24 таблиці та 13 рисунків.



# **РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ НОРМАТИВНО-ПРАВОВИХ ПІДХОДІВ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА РИЗИКІВ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ ІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

## **1.1. Проблеми термінології сучасної нормативної бази України**

У процесі аналізу європейських регуляторних документів та наукових публікацій було виявлено певні нюанси перекладу, які відображаються не лише в наукових текстах, а також у регуляторних документах, затверджених і впроваджених українськими законотворцями. Врахування цих особливостей є важливим для правильного тлумачення нормативних вимог та їх адаптації в національному законодавстві.

Термін «substance», що фігурує у таких регуляторних документах як Директива Ради Європейського Союзу 93/42/ЄЕС [18], Регламент (ЄС) 2017/745 [19], керівництвах Координаційної групи з медичних виробів (Medical Device Coordination Group – MDCG) [20, 21], в Технічному регламенті щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2.10.2013 р. № 753 [22], перекладено як «речовина». Потрібно зазначити, що визначення для терміну «речовина» не наведені у самому Технічному регламенті щодо медичних виробів та виданих у Наказі МОЗ України від 22.01.2020 р. № 142 «Методичних рекомендацій із застосування Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 753, Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 754, та Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 755» [23], також таке визначення відсутні в діючих законодавчих

актах, що стосуються лікарських засобів. Лише у Законі України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 р. № 2469-IX [24], що вводиться в дію через 30 місяців після завершення воєнного стану, зустрічається визначення терміну «субстанція», що є дослівним перекладом «substance». Тому виникає певна прогалина через відсутність чіткого визначення та різних варіантів перекладу у законодавчих актах сфери охорони здоров'я, що в майбутньому може створити труднощі при тлумаченні європейських нормотворчих документів під час їх імплементації в українське законодавство, а також спричинити розбіжності у самих нормативно-правових актах України.

З затвердженням Регламент (ЄС) 2017/745 [19] в англomовному колі з'являється словосполучення «Substance-based medical devices (SBMD)». Дослівним вживанням перекладом буде – «Медичні вироби на основі речовин», але таке визначення буде носити доволі загальний характер, що не описую специфіки таких медичних виробів, через відсутність нормативного визначення «речовина». У цьому розділі для підкреслення особливостей нових правил щодо класифікації медичних виробів для перекладу терміну «substance» буде використовуватися «біологічно активні речовини». Такий переклад буде більш зрозумілим для науковців та підкреслить, де це потрібно, відмінності та тонкощі використання термінології.

Іншим нюансом, який був помічений у тому ж Технічному регламенті щодо медичних виробів, це прямий переклад із Директиви Ради Європейського Союзу 93/42/ЄЕС [18] слова «means», який застосовується поруч із словами «pharmacological», «immunological» та «metabolic», як «засіб», і так само як для терміну «речовина» відсутнє затверджене визначення таких «засобів». Якщо звернутися до нормативної бази лікарських засобів, то можна знайти що фармакологічними, метаболічними та імунологічними бувають «дії», що є більш звичним для ока науковця. І як вже було зазначали, що для фармакологічної, метаболічної та імунологічної «дії» чи «засобу» відсутні визначення.

Відсутність пояснень для розробників, виробників, експертів Органів з оцінки відповідності визначень та роз'яснень на часто виникаючі питання може мати негативний характер для запровадження інноваційних продуктів для сфери охорони здоров'я. Хотілось би, щоб і українські регулятори запровадили таку саму практику, як у європейських колег із розробкою та впровадженням настанов та рекомендацій. Наприклад, наразі для впровадження та переходу на Регламент (ЄС) 2017/745 [19] було створено Координаційну групу з медичних виробів (Medical Device Coordination Group – MDCG), яка розробляє як Настанови, які містять роз'яснення для тих моментів, які не описані в Регламенті, так і документи «Питання-Відповідь» (Questions and answers), в яких надає відповіді на часті питання, які виникають у користувачів Регламентом.

Описані вище незначні нюанси у перекладі та відсутність визначень на перший погляд не створюють перешкод для розробки та виведення на ринок нових медичних виробів. Проте вони можуть стати як нинішніми, так і майбутніми викликами для розвитку галузі, зокрема у сфері розробки та виробництва нових медичних виробів.

З огляду на виявлені термінологічні нюанси, було б доцільно оновити Технічний регламент щодо медичних виробів в Україні і привести його у відповідність із сучасними європейськими стандартами. Крім того, впровадження рекомендацій та пояснень для розробників і виробників, подібних до європейських настанов, може сприяти розвитку сфери медичних виробів в Україні.

## 1.2. Порівняння відмінностей у визначенні поняття медичний виріб та класифікація медичних виробів за Директивою 93/42/ЄЕС та Регламентом 2017/745 (MDR)

Регламент (ЄС) 2017/745 (далі — Регламент) відображає певні зміни, в порівнянні з Директивою Ради Європейського Союзу 93/42/ЄЕС (далі — Директива), у визначенні медичного виробу, які ЄС вніс для підвищення безпеки, якості та ефективності медичних виробів. Розглянемо основні відмінності між визначеннями (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Порівняння визначення медичного виробу між Директивою та регламентом

Директива 93/42/ЄЕС (1993 рік) [18]	Регламент (ЄС) 2017/745 (2017 рік) [19]
<p>Медичний виріб – це будь-який інструмент, апарат, пристрій, матеріал або інший виріб, незалежно від того, чи використовується окремо чи в комбінації, <i>включаючи програмне забезпечення</i>, необхідне для його належного застосування, призначений виробником для використання людьми з метою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- діагностики, профілактики, моніторингу, лікування або полегшення захворювання,</li> <li>- діагностики, моніторингу, лікування, полегшення або компенсації травми чи вади,</li> <li>- дослідження, заміни або модифікації анатомії або фізіологічного процесу,</li> <li>- контролю зачаття,</li> </ul> <p>і який не досягає своєї основної передбачуваної дії в організмі людини або на нього за допомогою фармакологічних, імунологічних чи</p>	<p>Медичний виріб – це будь-який інструмент, апарат, пристрій, <i>програмне забезпечення, імплантат, реагент, матеріал</i> або інший виріб, призначений виробником для використання, окремо або в комбінації, для людей з однієї або кількома з наведених нижче конкретними медичними цілями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- діагностики, профілактики, моніторингу, передбачення, прогнозування, лікування або полегшення захворювання,</li> <li>- діагностики, моніторингу, лікування, полегшення або компенсації травми чи інвалідності,</li> <li>- дослідження, заміни або модифікації анатомії або фізіологічного або патологічного процесу або стану,</li> <li>- <i>надання інформації за допомогою дослідження in vitro зразків, отриманих з людського тіла,</i></li> </ul>

## Продовження Таблиці 1.1

<p>метаболических средств, а к какому такие средства могут способствовать выполнению его функций.</p>	<p><i>включая донорские органы, кровь и ткани,</i></p> <p><i>и который не достигает своей основной передвечиваемой дии фармакологическими, иммунологическими или метаболическими средствами в организме человека или на теле человека, а к какому такие средства могут способствовать его функционированию.</i></p> <p><i>До медицинских изделий также относятся:</i></p> <p><i>- изделия для контроля или поддержки зачатия;</i></p> <p><i>продукты, специально предназначены для очистки, дезинфекции или стерилизации медицинских изделий и их аксессуаров.</i></p>
---	--

Регламент, расширяет и уточняет определение медицинских изделий и можно выделить такие основные изменения:

- Чіткіше визначення. Більш детально формулює поняття медичного виробу. Зокрема, до самого визначення тепер включені продукти, призначені для стерилізації, очищення та дезінфекції медичних виробів і їхніх аксесуарів.
- Інновації. Додається вимога щодо нових технологій, таких як програмне забезпечення. Охоплюються не тільки традиційні вироби (як у Директиві), але й програмне забезпечення (software), як окрема категорію медичних виробів, якщо воно використовується самостійно для медичних цілей, таких як діагностика або лікування [25].
- Розширення. Відповідно до IAF MD 9:2023 [26], Регламент розширює технічні області застосування для виробів, що використовуються в естетичній косметології, виключаючи можливість введення в обіг таких продуктів без оцінки відповідності. Це стосується, зокрема, дермальних філерів, лазерів для ліпосакції та шліфування шкіри [27].

Регламент суттєво розширює та оновлює класифікацію медичних виробів порівняно з Директивою. Він не тільки враховує новітні технології та інновації, але й запроваджує більш жорсткі вимоги до безпеки виробів, зокрема через додаткові підкласи та нові правила для програмного забезпечення та комбінованих виробів.

Регламентом визначається 22 правила визначення класу ризику (Додаток VIII Регламенту), на відміну від 18 правил, викладених у Директиві. Класифікація медичного виробу за Регламентом посиляється на основні чотири класи – I, IIa, IIb та III, з урахуванням цільового призначення виробу, інвазивності, тривалості та властивих йому ризиків при використанні [28].

В свою чергу медичні вироби I класу поділяються на 4 підгрупи:

- не виготовлені на замовлення, та не є дослідними виробами (I);
- стерильні (Is);
- з функцією вимірювання (Im);
- хірургічні інструменти багаторазового використання (Ir).

Приклади класифікації за особливостями медичних виробів вказано на рис. 1.1.

	Клас I	Клас I Спеціальні функції	Клас IIa	Клас IIb	Клас III
Приклади:	Пластирі Рукавички одноразові Отоскоп Дерматоскоп	Is: стерильний бинт, стерильний шприц (без голки) Im: термометри, мірні чашки Ir: Пінцети, скальпелі	Короткострокові коригувальні контактні лінзи, насоси для годування, полімерні плівкові перев'язувальні матеріали	Довгострокові коригувальні контактні лінзи, сечові катетери, апарати штучної вентиляції легенів, інфузійні насоси, пристрої, які випромінюють радіацію, наприклад, джерела терапевтичного рентгеновського випромінювання	Серцеві клапани, кардіостимулято ри, стенти з лікарським покриттям
Ризик	 <div>Низький</div> <div>Високий</div>				

Рис. 1.1. Приклади класифікації за особливостями медичних виробів, відповідно до Регламенту [27, 29]

Основні відмінності між правилами класифікації медичних виробів, викладеними в Директиві та Регламенті, полягають у деталізації, уточненні й адаптації класифікації до нових технологій і ризиків приведені на рис. 1.2

Правила 1 - 4: Нейнвазивні вироби			
Правило 1	Правило 2	Правило 3	Правило 4
Без змін	- Додавання «клітин і тканин» до існуючого формулювання - Пакети для крові перенесено до Правил 2 Регламенту з Правил 18 Директиви	- Додавання «людських тканин і клітин» до існуючого формулювання - Зміна формулювання на «призначені для імплантації або введення» замість «для інфузій» - Включення розчинів для зберігання органів, середовища для ЕКЗ, до правила, із відповідним класом ризику	- Додавання «пошкодження слизової оболонки» до існуючого формулювання - Заміна «ран» на пошкодження шкіри - Охололює також інвазивні пристрої, які контактують з пошкодженою слизовою оболонкою
Правила 5 - 8: Інвазивні вироби			
Правило 5	Правило 6	Правило 7	Правило 8
Без змін - лише уточнення	- Всі пристрої, призначені для безпосереднього контакту з серцем або центральною системою кровообігу, тепер відносяться до класу III, як і пристрої, що контактують з центральною нервовою системою.	- Всі пристрої, призначені для безпосереднього контакту з серцем або центральною системою кровообігу, тепер відносяться до класу III, як і пристрої, що контактують з центральною нервовою системою.	- Пристрої та аксесуари для імплантації - клас III - Грунтні імпланти та хірургічні матриці - клас III - Повне та часткове протезування суглобів - клас III - Імпланти для заміни міжхребцевих дисків або пристрої, що імплантуються, які контактують з хребтом, відносяться до класу III, за деякими винятками (гвинти, клини, пластини та інструменти)
Правила 9 - 13: Активні вироби			
Правило 9	Правило 10	Правило 11	Правило 12
- Довоповнення до активних виробів, призначених для іонізуючого випромінювання в терапевтичних цілях, включаючи пристрої, які контролюють або моніторять такі виробі, або які безпосередньо впливають на їх роботу, класифікуються як клас Ib. - Додавання активних виробів, призначених для контролю, моніторингу або безпосереднього впливу на роботу активних виробів, які імплантуються, відносяться до класу III.	- Додавання «моніторингу» до діагностики; - Активні вироби, призначені для діагностики в клінічних випадках, коли пацієнту загрожує безпосередня небезпека, класифікуються як клас Ib	- Нове правило щодо програмного забезпечення - Класифікації варіюються від класу III до класу I	- Правило 11 Директиви - Без змін
Правила 14 - 18: Спеціальні правила			
Правило 14	Правило 15	Правило 16	Правило 17
(Вироби з лікарськими речовинами)	(Протизаплідні засоби, засоби для запобігання передачі ІПСШ)	(Дезінфікуючі засоби, стерилізатори)	(Пристрої для запису рентгенівських діагностичних зображень)
- Уточнення, що лікарський засіб може бути отриманий з крові або плазми людини - Виключено «Зобов'язаний діяти»	- Правило 14 Директиви - Без змін	- Додавання стерилізаторів до дезінфікуючих засобів - Дезінфікуючі або стерилізуючі вироби класифікуються як клас Ib, тільки якщо вони використовуються для інвазивних пристроїв і як кінцевий етап обробки	- Правило 16 Директиви - Без змін - уточнено формулювання
Правила 19 - 22: Спеціальні правила			
Правило 19	Правило 20	Правило 21	Правило 22
(Пристрої, що включають або складаються з наноматеріалів)	(Інвазивні пристрої, що вводяться через отвори в тілі, призначені для введення лікарських засобів шляхом ін'єкції)	(Пристрої, що складаються з речовин, які вводяться в організм через отвір тіла або шкіру і які абсорбуються або локально розподіляються)	(Активний виріб з інтегрованою або вбудованою діагностичною функцією)
- Нове правило - Класифікації від III до Ia на основі потенціалу впливу	- Нове правило - Класифікація Ia або Ib - Ib, якщо вони впливають на безпеку та ефективність лікарського засобу або призначені для лікування загрозливих для життя станів	- Нове правило - Класифікація від Ia до III залежно від того, де вони використовуються і чи абсорбуються вони або продукти їх метаболізму	- Нове правило - Клас III - Застосовується лише в тому випадку, якщо такі вироби значною мірою впливають на управління станом пацієнта - Системи замкненого контуру або автоматичні зовнішні дефібрилятори

Рис. 1.2. Порівняння правил класифікації Регламенту із правилами класифікації, викладеними в Директиві [30]



Регламент містить більш структуровані правила, які враховують нові типи виробів і сучасні технології [31]. Так наразі програмне забезпечення, яке призначене для надання інформації для прийняття рішень з діагностичною або терапевтичною метою, або програмне забезпечення, призначене для моніторингу фізіологічних процесів (Правило 11 Регламенту) буде вважатися медичним виробом, окрім випадків, коли не проводиться аналіз даних або якщо пристрій якимось чином не змінює лікування пацієнта, призначення, дози тощо [32]. Медичні вироби, що містять наноматеріали, також тепер мають своє правило класифікації (Правило 19) через можливий вплив на здоров'я, зокрема токсичність та взаємодію з клітинами [33]. Окрему увагу приділено класифікації виробів, які складаються з речовин або сумішей речовин (біологічно активних речовин), що мають біологічну активність, призначених для введення в організм через отвір у тілі (наприклад, через рот або носову порожнину) або для нанесення на шкіру (Правило 21). Така категорія виробів часто викликала активні обговорення серед регуляторів та наукових фахівців через специфічний характер механізму дії та ризики, пов'язані з їх використанням [34, 35, 36]. Нововведення також стосується регулювання класифікації окремим правилом, яке стосується активних терапевтичних пристроїв з інтегрованою або вбудованою діагностичною функцією (Правило 22). Це правило впроваджене з метою удосконалення системи класифікації медичних виробів порівняно з попередніми регуляторними положеннями та забезпечення належної оцінки ризиків, пов'язаних з їх використанням. Вбудовані діагностичні функції можуть значно впливати на безпеку та ефективність терапії, тому необхідно додатково враховувати можливі ризики, такі як помилкові діагнози, невірні терапевтичні призначення або недостатня точність вимірювань [37].

Не зважаючи на те, що Регламентом встановлено правила для класифікації виробів, що містять біологічно активні речовини, деякі продукти були вилучені з під дії Регламенту, наприклад продукти, які містять або складаються з життєздатного біологічного матеріалу або життєздатних

організмів, у тому числі живих мікроорганізмів, бактерій, грибів або вірусів [38]. Тобто, вироби, що раніше могли підпадати під дію Директиви, наприклад ті, що містили пробіотики, наразі повинні бути приведені під інші регуляторні вимоги. Але все одно залишається питання як правильно розрізнити та віднести продукт до медичного виробу чи лікарського засобу [39].

### **1.3. Проблеми класифікації медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин**

Регламентом було запроваджено важливу інновацію для медичних виробів, що виготовлені на основі біологічно активних речовин [36], остаточно врегулювавши їхню класифікацію як медичних виробів. У контексті попередніх «директивних» дискусії на європейському рівні в основному були зосереджені на відсутності відповідних положень щодо управління ризиками, пов'язаними із інвазивністю та потенційною токсичністю таких виробів, а також на відсутності відповідного правила класифікації, яке б відображало їх рівень ризику. Тому було введено спеціальне правило класифікації, яке б враховувало місце, де виріб виконує свою дію - введення в організм людини через отвір в тілі або нанесено на шкіру, а також чи відбувається системна абсорбція цих речовин або локальне диспергування, до Регламенту із відповідною класифікацією виробів [40]. Саме Правило 21 враховує ці специфічні ризики для медичних виробів, що виготовляються з біологічно активних речовин [39]. Але навіть за наявності правила 21 часто виникають труднощі в чіткому розмежуванні між лікарськими засобами та медичними виробами через складні комбінації біологічно активних речовин (наприклад, рослинні продукти) або відсутність консенсусу щодо характеру їх основного механізму дії [41, 42, 43].

У Регламенті вперше з'являється концепція локальної дисперсії, яка відіграє важливу роль у класифікації медичних виробів, що складаються з

речовин або сумішей речовин, що мають біологічну активність, які вводяться в організм людини [39, 20]. Це нововведення підкреслює необхідність більш точного визначення дії біологічно активної речовин в організмі для їх правильної класифікації. Відповідно до настанови MDCG 2021–24 [20], локальна дисперсія визначається як: «Стан, при якому речовини залишаються в певній ділянці тіла, не розподіляючись по всьому організму через кров і/або лімфатичну систему». Це поняття важливе для розуміння того, як працюють деякі медичні вироби. Наприклад, якщо речовина вводиться локально і не поширюється через системні шляхи (кров або лімфа), її дія обмежується тільки тією частиною тіла, в яку її ввели.

У 2022 році була прийнята Настанова MDCG 2022–5 «Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices» [21] – важливий документ у контексті кваліфікації спірних продуктів, зокрема медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин. У період дії Директиви для класифікації таких неоднозначних продуктів використовували керівництво MEEDEV on Borderline Products [44], яке, однак, містило досить обмежену кількість прикладів для користувачів.

У документі MDCG 2022–5 [21] розглядаються ключові питання щодо використання біологічно активних речовин у складі медичних виробів, оскільки сам термін «речовина» не має чіткого визначення в Регламенті. Комісія посилається на визначення терміну «речовина», що викладене в Директиві 2001/83/ЄС [39, 45], але також підкреслює важливість розрізнення медичних виробів та лікарських засобів на основі їхнього механізму дії та цільового призначення [21].

Згідно з Директивою 2001/83/ЄС, «речовина» визначається як: «будь-яка речовина незалежно від її походження, включаючи хімічні елементи, хімічні сполуки або будь-які біологічні речовини (рослинного, тваринного чи мікробіологічного походження)» [45]. У Директиві 2001/83/ЄС також наведено визначення лікарського засобу: «будь-яка речовина або комбінація

речовин, що представлена як така, що має властивості для лікування або профілактики захворювань у людей; або будь-яка речовина чи комбінація речовин, що може використовуватися для відновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії, або для встановлення медичного діагнозу». Слід зазначити, що навіть нові нормативні документи ЄС, як для лікарських засобів, так і для медичних виробів, не містять чіткого визначення «нефармакологічних» (а відповідно, неімунологічних або неметаболічних) механізмів дії [43]. На практиці в Європі такі механізми дії ототожнюються з фізичними та хімічними способами [41].

Хоча медичне призначення лікарських засобів і медичних виробів чітко визначене, між ними існує суттєва відмінність, яка полягає в їх механізмі дії [21]. На відміну від лікарських засобів, основна передбачувана дія медичних виробів не повинна базуватися на фармакологічних, імунологічних або метаболічних механізмах дії (pharmacological, immunological or metabolic, Ph.I.M), а має ґрунтуватися на фізичних або хімічних механізмах [41, 42]. Зазвичай це включає механічну дію, створення фізичних бар'єрів (наприклад, плівок), змащування, теплопередачу, випромінювання, ультразвук, заміну або підтримку органів чи функцій організму, гідратацію або дегідратацію, а також зміну pH [42, 21].

MDCG 2022–5 [43, 21] визначає фармакологічний механізм дії як «взаємодія, зазвичай на молекулярному рівні, між речовиною або її метаболітами та елементом людського організму (наприклад, клітинними мембранами, внутрішньоклітинними структурами, РНК, ДНК, білками, компонентами позаклітинного матриксу, компонентами крові та рідин організму), що призводить до активації, посилення, зменшення або блокування фізіологічних процесів або патологічних станів». Таким чином, щоб визнати механізм дії фармакологічним, необхідно підтвердити наявність двох ключових факторів: 1) існування взаємодії між молекулою речовини та

клітинною структурою організму, та 2) наявність прямої фізіологічної відповіді, яка модулює або блокує процеси в організмі [42, 39].

Отже, відмінність між медичним виробом і лікарським засобом не лише в їхньому цільовому призначенні, але й у механізмі дії [11]. Обидва продукти можуть мати однакову терапевтичну мету, наприклад, лікування одного й того ж захворювання, але різні механізми дії є визначальними для їх класифікації [43]. Як зазначено у оглядах [41, 43], це розмежування є критично важливим для правильного розуміння їхніх функцій та призначення.

Слід також враховувати, що відповідно до Статті 2(1) Регламенту, медичний виріб може містити біологічно активні речовини з фармакологічною, імунологічною або метаболічною дією, але ці речовини повинні мати допоміжний характер щодо основного механізму дії виробу [42]. Основним критерієм при класифікації є те, що основна дія продукту повинна бути фізичною або хімічною, а не фармакологічною [41, 46].

Існує часто непорозуміння між поняттями «терапевтичний ефект» та «механізм дії», які не є взаємозамінними термінами [43, 47]. Важливо підкреслити, що для медичних виробів, які містять біологічно активні речовини, значну роль відіграє розуміння саме механізму дії, оскільки він не завжди є фармакологічним [40, 48]. Однак, науковцям і регуляторам все ще бракує чіткого уявлення, як саме проводити експериментальну демонстрацію цих нефармакологічних механізмів дії [47, 48].

Для правильного розуміння механізму дії та його оцінки слід уникати плутанини між поняттями «механізм дії» та «ефект», оскільки організм завжди реагує фармакологічними, імунологічними чи метаболічними шляхами навіть на подразники, які не є медикаментозними. Це вказує на необхідність розмежування понять і принципів для коректної оцінки медичних виробів, зокрема щодо їх потенційного впливу на фізіологічні процеси.

Науковці стикаються з низкою питань, які стосуються принципів класифікації медичних виробів, що містять біологічно активну речовину у процесі розробки й подальшого виходу на ринок. На нашу думку, механізм дії

медичного виробу обумовлений низкою факторів, таких як доза, місце застосування або введення, форма виробу та тип біологічно активної речовини. На рис. 1.3 представлено наше бачення точки перетину та чинники, які можуть вплинути на механізм дії, щоб перетягнути продукт у сферу дію регуляторного підходу щодо медичних виробів або лікарських засобів.



Рис. 1.3. Чинники, які впливають на оцінку механізм дії медичних виробів та лікарських засобів

Саме визначення ключового фактору серед цих змінних є критично важливим для точного розуміння впливу виробу на організм. Це, своєю чергою, має вирішальне значення для його правильного регулювання й класифікації як медичного виробу. Лише на основі чіткого аналізу цих параметрів можна забезпечити адекватну оцінку безпеки та ефективності продукту, що дає можливість належно відобразити його властивості в регуляторних вимогах.

Розглянемо деякі приклади, які можуть надати підґрунтя, що одна і та сама біологічно активна речовина може мати різний механізм дії, в залежності від кореляції дози, форми та місця застосування/введення.

N-ацетилцистеїн за своєю хімічною природою має муколітичний ефект. За рахунок вільної сульфгідрильної групи ацетилцистеїн розриває дисульфідні

зв'язки кислих мукополісахаридів, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів мокротиння та до зменшення в'язкості слизу, і сприяє відхаркуванню та відходженню бронхіального секрету [49, 50]. Продукти із *N*-ацетилцистеїн у формі таблеток, порошок для орального застосування, оральних розчинів, розчинів для ін'єкцій наразі відносяться до лікарських засобів [51]. Назальні спреї або розчини для небулайзерів та інгаляцій [52, 53] до складу яких входить *N*-ацетилцистеїн можуть класифікуватися як медичні вироби через інший спосіб введення та форму продукту, у зв'язку із тим, що такий продукт буде діяти більш місцево.

Ще одним прикладом продукту, який містить біологічно активну речовину, але через форму та місце застосування може класифікуватися по-різному є – аскорбінова кислота. У формі для перорального застосування або ін'єкцій, продукти, що містять аскорбінову кислоту відносяться до лікарських засобів [51]. Але у формі вагінальних таблеток із модифікованим вивільненням аскорбінової кислоти, через можливість зміни рН вагінального середовища, дана біологічно активна речовина чинить фізико-хімічний механізм дії, а таблетки класифікуються як медичний виріб [54].

Натрію гіалуронат є поширеним інгредієнтом у складі як лікарських засобів, так і медичних виробів [55], проте його функція та регуляторна класифікація можуть відрізнятися залежно від призначення та способу дії. У лікарських засобах натрію гіалуронат переважно застосовується через його здатність поліпшувати гідратацію та сприяти загоєнню тканин [56]. Його фармакологічна дія в такому випадку полягає у зв'язуванні води та збереженні вологи, що підвищує еластичність шкіри, суглобів або слизових оболонок [57, 58]. Наприклад, у дерматології натрію гіалуронат використовується у складі кремів і гелів для покращення гідратації шкіри [59].

Натрію гіалуронат часто використовується як в'язка речовина, яка вводиться в суглоби для поліпшення їх змащування і амортизації, зменшення тертя та полегшення болю [60, 61]. У цьому випадку механізм дії є фізичним: речовина забезпечує простір між суглобовими поверхнями і не чинить

фармакологічного впливу [62]. У офтальмології: натрію гіалуронат у складі зволожувальних гелів або штучних сліз діє як зволожувач, формуючи плівку на поверхні ока [63]. Це є механічним бар'єрним механізмом, що зменшує подразнення та забезпечує комфорт, але не має активного фармакологічного впливу [64]. Також механічним бар'єрним механізмом натрію гіалуронат володіє у гінекологічних продуктах, коли використовується у складі гелів та супозиторіїв для формування захисної плівки на слизовій оболонці піхви [55].

Цитиколін є дійсно унікальною речовиною, яка може виконувати різні функції в організмі залежно від форми введення, дозування та способу застосування. Його універсальність дозволяє використовувати цитиколін як лікарський засіб, дієтичну добавку або медичний виріб, оскільки його властивості змінюються з урахуванням контексту застосування [65, 64]. У формі ін'єкційного розчину цитиколін затверджено як лікарський засіб [51]. При введенні ін'єкційно він швидко метаболізується в організмі з утворенням холіну, попередника ацетилхоліну — важливого нейромедіатора. В цій формі він має фармакологічну дію, впливаючи на центральну нервову систему, покращуючи когнітивні функції, пам'ять і увагу [66, 67]. Завдяки цьому цитиколін використовується для підтримки когнітивного здоров'я та лікування певних неврологічних розладів [68]. У пероральній формі (таблетки, капсули) цитиколін класифікується як дієтична добавка [67]. У цій формі він має нижчу біодоступність порівняно з ін'єкційною, але все ж підтримує функції мозку та сприяє загальному поліпшенню когнітивної активності [69]. Цитиколін у вигляді дієтичної добавки застосовується для профілактики вікових змін когнітивних функцій, оскільки холін, який утворюється в результаті його метаболізму, сприяє нормальному функціонуванню нервової системи. У складі очних крапель цитиколін використовується як медичний виріб, наприклад, як допоміжний засіб до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з глаукомою [70, 71]. В такому випадку він має фізичний або хіміко-фізичний механізм дії, впливаючи на місцеві метаболічні процеси в оці та сприяючи захисту зорового нерва [64]. Такий механізм дії не передбачає класичного



фармакологічного впливу на організм, що дозволяє класифікувати цитиколін у цій формі як медичний виріб. Цей приклад демонструє, як різні форми цитиколіну можуть мати відмінний механізм дії залежно від способу застосування та дози [64]. У випадку застосування для лікування глаукоми цитиколін діє через комплексну взаємодію, що охоплює не одну молекулярну мішень, а широкий спектр фізіологічних процесів [69]. Це підкреслює, що ефект цитиколіну не завжди можна пояснити лише взаємодією з конкретним рецептором чи мішенню.

Вищенаведені приклади стосуються підходу, коли в складі лікарських засобів та медичних виробів входить біологічно активні речовини для яких можна застосувати конкретний маркер для виявлення. Для таких речовин зазвичай легше визначити механізм дії та відповідний терапевтичний ефект завдяки моделі «ключ-замок», де певна молекула діє на специфічну ціль в клітинній системі [69]. Це забезпечує зрозумілий механізм взаємодії, де один маркер викликає конкретну фізіологічну реакцію.

Однак біологічно активні речовини, отримані з рослинної сировини, вимагають іншого підходу до визначення їх механізму дії. Рослинна сировина складається з комплексу багатьох біологічно активних компонентів, які діють у синергії [72, 73]. Виділення та розділення таких речовин не тільки є складним і економічно недоцільним процесом, але й може знижувати ефективність через втрату синергетичної та кумулятивної дії інших компонентів. Застосування підходу, коли один маркер виділяється та досліджується як активний компонент, як це часто робиться при розробці продуктів відповідно до Директиви 2001/83/ЕС [45], не враховує складної взаємодії між іншими компонентами суміші, що може бути важливим для досягнення певної терапевтичної мети [73]. Тому для таких продуктів необхідна комплексна оцінка, яка охоплює не лише один активний компонент, але й синергічну дію всіх біологічно активних речовин у складі. Треба зазначити, що терапевтичний ефект таких речовин може бути добре відомим, проте механізм дії неможливо точно описати без значних спрощень [43].

Природні речовини мають специфіку бути складними, тобто складатися з дуже великої кількості молекул, що діють синхронно, у спосіб, який найкраще відображається поняттям «система» [40]. «Система» насправді відрізняється від суми її компонентів, оскільки включає в себе взаємореакції та взаємозв'язки між кожною молекулою, а також властивості, що впливають з міжмолекулярних взаємодій, такі як хімічна і фізична поведінка, всієї композиції, які можна спостерігати тільки тоді, коли система є цілісною [40, 74].

Відсутність обґрунтованої адекватної концептуальної моделі, що описує механізм дії природних комплексних речовин, може призвести до того, що вони будуть змушені реєструватися як традиційні фітотерапевтичні лікарські засоби, що фактично не допускає інновацій, оскільки регуляторною основою такої реєстрації є багаторічне використання конкретно зазначеного екстракту [75, 40].

Медичний виріб Policaptil Gel Retard tablet 725 mg [76, 77], є цікавим прикладом комплексного продукту на основі рослинних екстрактів та природних компонентів. Механізм дії цього медичного виробу був визнаний як нефармакологічний, оскільки завдяки своїй гелеутворюючій здатності виріб здатний фізично утримувати ліпіди та вуглеводи з отриманого харчового раціону [76, 78]. Дослідження виробу *in vivo* [78] показали, що цей медичний виріб покращував також метаболічні параметри, модулюючи мікробіом кишечника і, як стверджують автори, опосередковано впливав на експресію генів, що беруть участь у печінковому метаболізмі. Це демонструє, що навіть фізичний механізм дії може опосередковано впливати на інші системи організму і вчиняти фармакологічну, імунологічну чи метаболічну дії [79, 80]. Це підкреслює глибину проблематики встановлення чіткого механізму дії для біологічно активних речовин, які мають природне походження, зокрема, рослинні екстракти.

На думку науковців [31, 39, 81], всі реакції, викликані складними речовинами рослинного походження, де маркер-тригер не відповідає широко

визначеній цільовій моделі «ключ-замок», повинні розглядатися з регуляторної точки зору як продукти, що відносяться до Регламенту. Це включає численні реакції між складними біологічно активними речовинами і людським організмом, які можна описати лише за допомогою підходу «системної біології». Дане поняття характеризується ступенем невизначеності, який концептуально є наслідком застосування інструментів статистичного моделювання до знань про поведінку молекули в іншому хімічному середовищі [43]. Системна біологія визначається як «науковий підхід, що поєднує принципи інженерії, математики, фізики та інформатики з великою кількістю експериментальних даних для розробки кількісного, а також глибокого розуміння біологічних явищ, що дозволяє прогнозувати і точно моделювати складну біологічну поведінку [74]. Таким чином, системна біологія може стати інструментом для моделювання складних взаємодій рослинних екстрактів на клітинному та організмовому рівні [82, 40]. Ці методи можуть дозволити прогнозувати можливі терапевтичні ефекти та виявити ключові механізми, навіть якщо вони не є класичними фармакологічними взаємодіями [74, 83].

Відповідно, біологічно активні речовини рослинного походження вимагають іншого підходу до визначення їхнього механізму дії, оскільки він представлений механізмом дії всього продукту, а не одного вибраного окремого компонента [84]. Зокрема, для медичних виробів, виготовлених з біологічно активних речовин рослинного походження, відтворювана якість [85] є основою для постійної ефективності та безпеки і включає стандартизацію методів екстракції, оцінку хімічного складу, оцінку безпеки та належні клінічні докази ефективності. Однак теоретичний і практичний підхід до встановлення механізмів взаємодії з клітинними компонентами для таких медичних виробів буде відрізнятися від підходу до продукту, що містить одну діючу речовину. Важливим є те, що з прийняттям Регламенту та наданням роз'яснень у MDCG 2022–5 [21] це призведе до змін у регуляторній політиці щодо них. Наприклад, продукти із симетиконом для перорального

застосування із введенням Регламенту відносяться до медичних виробів, хоча раніше такі продукти розроблялися та затверджувалися як лікарські засоби [41].

На сьогодні, з урахуванням чинного Регламенту (ЄС) 2017/745 та Настанови MDCG 2022–5, розробники, науковці та експерти Органів з оцінки відповідності змушені застосовувати індивідуальні підходи до класифікації продуктів, що містять біологічно активні речовини рослинного походження. У певних випадках може виникнути необхідність звертатися за консультаціями до Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA), Європейського агентства з хімічних речовин (European Chemicals Agency, ECHA) або Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) для визначення відповідного регуляторного статусу продукту [19, 39].

#### **1.4. Оцінка безпечності медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин**

Проведення досліджень з біологічного оцінювання медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин, є не тільки виконанням вимог Регламенту, але й одним із ключових процесів для забезпечення їхньої безпеки та ефективності для пацієнтів. Такі дослідження передбачають комплексну оцінку взаємодії матеріалів виробу з тканинами і клітинами організму, аби виявити та мінімізувати можливі біологічні ризики [86, 87].

Основні положення щодо процесу оцінювання викладені в Регламенті та стандартах ISO 10993-1 [88], які встановлюють обов'язкові вимоги до досліджень біологічного оцінювання. Регламент, на відміну від Директиви, містить детальні та обов'язкові вимоги до біологічної оцінки, особливо для виробів, що містять біологічно активні речовини [89]. Регламент вимагає врахування способу застосування та активності такої речовини для оцінки

потенційних ризиків, включаючи токсичність, імунні реакції та інші аспекти біологічної активності [19].

Регламент та стандарти ISO 10993 є керівними документами з оцінки біологічної безпеки медичних виробів та описують системний підхід до визначення безпеки виробів для клінічного використання, що ґрунтується на аналізі всіх наявних даних щодо їхньої безпечності [87]. Основні етапи цього підходу включають [90]:

1. Оцінка фізичної та хімічної інформації.

Аналіз фізичних та хімічних характеристик матеріалів пристрою, включаючи їхні специфікації та склад основних та допоміжних речовин, умови виробництва, склад пакувальних матеріалів, що використовуються під час виробництва.

Розгляд можливого впливу методів і умов стерилізації на властивості виробу. Це допомагає оцінити потенційне вивільнення речовин, які можуть мати вплив на біологічну сумісність виробу.

2. Оцінка даних тестування біологічних кінцевих точок.

Аналіз біологічних даних, отриманих для матеріалів, з яких виготовлено виріб, аналогічних виробів і самого медичного виробу, що оцінюється. Це включає результати тестувань *in chemico*, *in silico*, *in vitro* та *in vivo*.

Цей етап передбачає визначення потенційних ризиків, пов'язаних із матеріалами, та оцінку їхнього впливу на біологічну сумісність.

3. Розгляд клінічного використання та існуючих клінічних даних.

Оцінка передбачуваних сценаріїв клінічного використання виробу, таких як тип контакту з тканинами та тривалість використання.

Аналіз існуючих клінічних даних, що стосуються використання аналогічних виробів, а також інформація про історію безпечного використання та скарги користувачів [89]. Це допомагає врахувати потенційні ризики та інформує про відомі випадки несприятливих реакцій або успішного використання продукту.

На основі цих даних кваліфікований фахівець з токсикології або біосумісності оцінює, чи є виріб біосумісним для використання за призначенням, чи потрібна додаткова інформація або дослідження для вирішення залишкових ризиків, що можуть вплинути на безпеку пацієнта [90].

Відповідно до стандартів ISO 10993, для біологічного оцінювання необхідно провести дослідження таких ключових аспектів:

- Цитотоксичність (ISO 10993-5) [91]: перевірка на клітинному рівні як матеріал впливає на клітини.
- Сенсibiliзація та подразнення (ISO 10993-10) [92]: оцінка алергічних реакцій та подразнень, особливо для речовин, що можуть впливати на шкіру або слизові оболонки.
- Гемосумісність (ISO 10993-4) [93]: якщо виріб контактує з кров'ю, необхідна перевірка впливу на гемолітичну та коагуляційну системи.
- Токсикологічна оцінка (ISO 10993-11) [94]: це особливо важливо для виробів, що містять біологічно активні речовини. Оцінка потенційної системної токсичності, включаючи довготривалі ефекти необхідна, якщо речовина розповсюджується через кров або тканини.

Потрібно зазначити, що ISO 10993-1, в залежності від тривалості застосування/контакту з пацієнтом, місця застосування та способу введення медичного виробу, надає рекомендації щодо необхідного «комплекту» аспектів, які потрібно визначити при проведенні досліджень біологічного дослідження. Випробування на цитотоксичність, подразнення та сенсibiliзацію можна назвати «Великою трійкою», через те, що визначення цих трьох біологічних ефектів вимагається для більшості медичних пристроїв незалежно від категорії, локалізації контакту з тілом пацієнта і тривалості використання [87].

Тим не менш, для забезпечення глибокої оцінки біосумісності медичних виробів, існуючим стандартам ISO бракує всебічного аналізу та врахування специфічних аспектів [95]. Наприклад, стандарт ISO 10993-5 [91], який включає методи оцінки цитотоксичності для перевірки реакції клітин на

біоматеріали та їх екстракти, не завжди достатній для оцінки реакцій на імплантовані біоматеріали [12, 96]. Це обмеження обумовлено недостатністю тестів, що можуть належним чином відтворити умови в організмі та довгострокові ефекти [97].

Крім того, стандарти ISO 10993 часто не враховують специфічні функціональні властивості, які роблять дизайн або склад виробу унікальним. Наприклад, у випадку антимікробних поверхонь медичних виробів багато стандартів не роблять чіткого розмежування між системами, що вивільняють антимікробні речовини, та системами, які не мають такого ефекту [98, 90]. Це означає, що для перевірки таких особливих властивостей дизайну часто потрібні додаткові специфічні тести, які виходять за рамки стандартів ISO 10993 [12].

У стандарті ISO 10993-1 [88] підкреслено важливість професійного судження для інтерпретації вимог біосумісності та оцінки даних щодо безпеки медичних виробів [87]. Проте документ не містить вказівок щодо інтегративної оцінки всіх отриманих даних, що ускладнює процес формування цілісного висновку про безпеку виробу. Можливо, у створених підходах інших регуляторних агентств, наприклад Агентства з охорони навколишнього середовища США (United State Environmental Protection Agency, USEPA) [99], такого як Сукупність доказів (Weight-of-evidence, WoE) для екологічної оцінки та оцінки впливу на здоров'я людини, можна розглядати більш комплексний для біологічного оцінювання складних медичних виробів, що містять біологічно активні речовини [100, 101]. Підходи WoE можуть дозволити інтегрувати різні типи даних, оцінювати їхню надійність та узгодженість для формування більш обґрунтованих висновків [102]. Запропонована структура WoE [90] допомогла б систематизувати та інтегрувати всі отримані дані, враховуючи контекст застосування пристрою, що дозволило б:

- краще розуміти взаємозв'язок між біосумісністю та реальними ризиками для пацієнта,
- уникати недооцінки або переоцінки ризиків,

- досягати більш точних і реалістичних висновків щодо безпеки пристрою.

Впровадження підходу WoE виробниками медичних виробів, що виготовляються з біологічно активних речовин, може значно покращити процес оцінки біосумісності таких виробів, підвищуючи впевненість у прийнятті рішень щодо їхньої безпеки для пацієнтів [90, 87].

Концепція оцінки WoE використовується для комплексної оцінки біологічної безпеки медичних виробів. Слід відмітити, що подібний підхід для застосування кваліфікованими експертами передбачений і у ISO 10993-1 з метою оцінювання чи має пристрій прийнятний профіль біосумісності, чи необхідні додаткові дані або заходи для зменшення ризиків для пацієнтів [88, 90, 103].

Загальну оцінку безпечності медичних виробів можна поділити на три загальні групи, які у своїй сукупності надають всебічне обстеження, а WoE дозволяє інтегрувати дані з цих груп:

- група 1 - Фізична характеристика, хімічна характеристика та оцінка токсикологічного ризику.

Фізичні характеристики пристрою включають розмір, форму, шорсткість та інші геометричні й фізичні властивості матеріалів у кінцевій формі. Ці параметри можуть впливати на біологічні кінцеві точки, наприклад, гемосумісність та імплантацію, оскільки шорсткіші поверхні можуть збільшувати ймовірність згортання крові або реакції на чужорідне тіло [104]. Оцінка фізичних характеристик здійснюється на основі проєктної документації або аналітичних методів, таких як скануюча електронна мікроскопія (Scanning Electron Microscopy, SEM) і мікроскопія у видимому світлі (Visible Light Microscopy, VLM) [90]. Порівняння з подібними виробами, які вже були затверджені та мають досвід застосування на ринку, дозволяє уникнути додаткового тестування, якщо фізичні характеристики аналогічні [103].



Хімічний профіль медичного пристрою включає інформацію про матеріали конструкції, виробничі процеси, пакування та стерилізацію. Для оцінки потенційного хімічного впливу та ризиків проводять аналіз умов виробництва, складу сировини та допоміжних речовин [90]. Крім того, хімічні характеристики можуть бути використані для оцінки того, чи впливають зміни в матеріалах або виробничих процесах на хімічний склад пристрою, що контактує з пацієнтом, настільки, що це може позначитися на його безпеці [105]. У випадках, коли теоретична оцінка є недостатньою, застосовуються кількісні методи, такі як рентгенівська фотоелектронна спектроскопія (X-ray photoelectron spectroscopy, XPS), інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR) або аналіз екстрагованих і вилуговуваних речовин (analysis of extractables and leachables, E&Ls), щоб визначити хімічні компоненти, які можуть вивільнятися під час використання пристрою [90].

Оцінка токсикологічного ризику (Toxicological Risk Assessment, TRA) використовується для визначення ймовірності побічних ефектів під час клінічного використання виробу. Відповідно до ISO 10993-17 [106], TRA включає чотири етапи [90, 87]:

- Оцінку небезпеки (визначення потенційно небезпечних хімічних речовин),
- Оцінку експозиції (оцінка можливості впливу на пацієнта),
- Оцінку дози-відповіді (визначення зв'язку між дозою і токсичними ефектами),
- Характеристики ризику (оцінка реального ризику для пацієнта).

TRA також враховує консервативні фактори, зокрема припущення, що вся хімічні компоненти можуть мати негайне вивільнення, яке іноді може призводити до надмірно високих оцінок ризику [107].

Дані вважаються більш надійними, якщо дослідження відповідають стандартам ISO 10993-17, -18, -19 [106, 108, 109] і мають сприятливі результати [12]. Якщо отримані низькі значення розрахунку запасу

безпеки/запасу міцності (Margin of Safety, MOS) (менше 1) в TRA, це вказує на підвищений ризик, проте ці значення можуть бути підтверджені іншими надійними даними щодо відсутності негативного впливу (наприклад, клінічними даними) [90].

- група 2 - Оцінка біологічної кінцевої точки.

Стандарт ISO 10993-1 надає таблицю A.1 [88], яка визначає біологічні кінцеві точки, які повинні бути враховані на основі типу пристрою та тривалості контакту з пацієнтом. Якщо деякі кінцеві точки не можуть бути оцінені за допомогою TRA [106], вони можуть бути визначені через тестування *in vitro* та *in vivo*. Це дозволяє оцінити потенційні несприятливі ефекти для пацієнта. Варто зазначити, що такі тести можуть використовувати екстракційні умови, що призводять до значно вищих доз, ніж зазвичай отримав би пацієнт. Це забезпечує додатковий рівень безпеки, але іноді може призвести до результатів, які не мають клінічного значення [90].

За WoE [90] високий бал надається тестам, проведеним за стандартами ISO 10993, Американського товариства випробувань і матеріалів (American Society for Testing and Materials, ASTM) або належної лабораторної практики (Good laboratory practice, GLP) з позитивними результатами. Незадовільні результати або відсутність тестування знижують оцінку. Це особливо актуально для аналізів *in vitro*, таких як цитотоксичність, які часто використовуються, але можуть показувати високий рівень чутливості [12, 110]. Негативні результати тестів не завжди означають пряму небезпеку для пацієнта, особливо для короткотермінових або неінвазивних виробів.

- група 3 - Клінічні дані, історія безпечного використання та інформація про скарги.

Звіти про клінічну оцінку (Clinical evaluation report, CER) є ключовими документами, що підтверджують безпеку та ефективність медичних пристроїв у реальних клінічних умовах [111]. CER охоплює доклінічні дослідження, наукові дослідження та постмаркетинговий моніторинг, допомагаючи виявити

та оцінити частоту побічних ефектів і небажаних подій [19]. Дані скарг, отримані в процесі такого нагляду, можуть бути проаналізовані для виявлення рівня ризику та можливих сигналів щодо безпеки. Такі дані кодуються в Періодичний звіт з безпеки (Periodic Safety Update Report, PSUR) та Постмаркетингове клінічне спостереження (Post-Market Clinical Follow-Up, PMCF) для класифікації типів скарг, що дозволяє виявити потенційні загрози для безпеки пацієнтів [112].

Критично важливо забезпечити надійність та повноту опису скарг, оскільки не всі скарги можуть бути детально класифіковані. Також не всі побічні ефекти можна оцінити за допомогою даних із скарг, особливо у випадках, де потрібно довготривале спостереження (наприклад, канцерогенність) [90, 112]. Для медичних виробів, які мають багаторічний досвід використання на ринку (понад 10 років) або виробничі партії яких є великими (наприклад, більше 100 000 одиниць) можна надати більш прогнозоване значення для визначення прийнятного рівня ризику, оскільки для них накопичено інформацію за даний період, в тому числі через скарги [90].

У запропонованій структурі WoE [90] було розроблено шкалу для оцінювання вхідних даних з метою біологічної оцінки медичних виробів. Ця шкала дозволяє присвоювати кількісні бали на основі якості та надійності кожного набору даних, що полегшує комплексну оцінку профілю біосумісності пристрою. Чим вищий бал, тим менша ймовірність того, що виріб становить ризик щодо біосумісності, що дозволяє оцінити його безпеку для пацієнтів.

Слід зазначити, що WoE не розрізняє тривалість і характер контакту виробу з організмом, оскільки базове припущення полягає у відповідності біологічної оцінки стандарту ISO 10993-1 [88]. Проте вироби з короткостроковим або неінвазивним контактом мають менший ризик для пацієнтів, і несприятливі результати з однієї категорії можуть бути менш значущими для цих типів пристроїв в порівнянні з інвазивними виробами [12].

Структура WoE може бути інструментом, який забезпечить узгодженість в процесі біологічної оцінки, особливо для медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, а також є корисною для подальшого регуляторного перегляду шляхом надання набору параметрів щодо питання «скільки даних достатньо?» для забезпечення безпеки пацієнтів [87, 12].

### **1.5. Стандартизація фізико-хімічних показників медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин, як елемент забезпечення безпечності для пацієнта**

Основа стабільності та безпечності медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин, повинна бути закладена ще на етапі їх розробки [113]. Одним із елементів доказової бази, що медичний виріб є безпечним, є чітко визначені показники якості [114], які дозволяють відслідковувати та підтверджувати незмінність якості від серії до серії продукту [115].

Контроль якості біологічно активних рослинних речовин значно відрізняється від підходів, що застосовуються до синтетичних сполук. Це зумовлено низкою специфічних проблем, які ускладнюють їх стандартизацію та контроль якості [116, 84, 117]. Серед основних викликів можна виділити такі:

- Складна суміш компонентів. Біологічно активні речовини з рослинного матеріалу часто є багатокomпонентними сумішами, що робить їх хімічний аналіз набагато складнішим, ніж у випадку синтетичних речовин. Ця складність зумовлює необхідність у комплексних аналітичних підходах для ідентифікації та контролю всіх компонентів [118].
- Невідомість діючих речовин. У багатьох випадках конкретна речовина або група речовин, які безпосередньо відповідальні за терапевтичний ефект, залишаються невідомими. Це ускладнює створення специфікацій, обґрунтованих на визначенні активних інгредієнтів, і потребує

застосування маркерних сполук або загальних фітохімічних профілів для оцінки якості [119, 120].

- Відсутність селективних аналітичних методів та референтних стандартів. Для багатьох рослинних компонентів, особливо для сумішей та екстрактів, не завжди доступні селективні аналітичні методи чи референтні сполуки, що додатково ускладнює проведення точних аналізів. Це вимагає адаптації методів та часто — розробки нових підходів для ідентифікації та кількісного визначення компонентів [121, 117].

- Природна і хімічна мінливість. Рослинні матеріали можуть мати значну природну варіативність у хімічному складі залежно від екологічних умов зростання або культивування, таких як клімат, ґрунт, та інші фактори [122]. Це створює додаткові труднощі для стандартизації, оскільки неможливо гарантувати повну однорідність та відтворюваність характеристик кожної партії рослинної сировини.

- Існування сортів та культур. Рослини можуть існувати у вигляді різних сортів та культур, що мають різні фітохімічні профілі. Ці сорти можуть суттєво відрізнятися за вмістом активних компонентів, і тому потребують ретельної ідентифікації та контролю за якістю, і також пошуку специфічних маркерних речовин, які б дали змогу надійно розрізняти різні види [123].

- Залежність якості від процесів обробки сировини. Джерело рослинного матеріалу, методи збору, сушіння, зберігання, транспортування та його обробки можуть значно вплинути на кінцеву якість як біологічно активних компонентів рослинного походження, так і медичного виробу. Наприклад, спосіб екстракції, полярність розчинника, стабільність компонентів тощо визначають хімічний склад та біологічну активність кінцевого продукту [124].

Ці виклики вимагають розробки спеціальних підходів до контролю якості, включаючи детальну стандартизацію процесів обробки, а також використання комплексних аналітичних методів, таких як хроматографія та

спектроскопія, для підтвердження складу та стабільності біологічно активних рослинних речовин [117, 125].

На нашу думку розробка специфікації для медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин може базуватися на тих самих практиках, що застосовуються для лікарських засобів – використання Фармакопейних підходів країн зі суворими регуляторними практиками, а також стандартів Міжнародної ради з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), що описують вимоги до розробки специфікації, аналітичних методів контролю та критеріїв для підтвердження валідності методів контролю, (додатково до стандартів ISO). Видана у 2021 році Настанова щодо стандартизації медичних виробів MDCG 2021-5, навіть підштовхує виробників та регуляторів ринку медичних виробів до використання гармонізованих ЕМА стандартів [126]. У такому випадку, кожен виріб, виготовлений на основі рослинних компонентів буде супроводжуватися обґрунтованою специфікацією та набором валідованих аналітичних методик.

Одними із критичних показників є з'ясування структури (ідентифікації) та кількісного визначення можливих продуктів деградації біологічно активних речовин та виробів, у складі яких вони містяться. Визначення можливих продуктів деградації (домішок) у фармацевтичних і медичних продуктах мають вирішальне значення, оскільки неідентифіковані та потенційно токсичні домішки можуть становити небезпеку для здоров'я пацієнтів [127]. Через різноманітні хімічні структури та властивості сполук екстрагованих і вилуговуваних речовин під час їх ідентифікації та кількісного визначення виникають аналітичні проблеми різного характеру [128].

Так, різні аналітичні методи можуть бути застосовані для отримання інформації про структуру біологічно активної речовини та продуктів деградації [117, 124]. До них відносяться спектрометричні методи (наприклад, інфрачервона спектрометрія (Infrared, IR), у ближньому інфрачервоному

діапазоні (Near-infrared, NIR), ядерний магнітний резонанс (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) і мас-спектрометрія (Mass Spectrometry, MS)), хроматографічні методи (наприклад, високоефективна рідинна хроматографія (High performance liquid chromatography, HPLC), газова хроматографія (Gas chromatography, GC), високоефективна тонкошарова хроматографія (High performance thin-layer chromatography, HPTLC), і методи капілярної електроміграції (наприклад, капілярний електрофорез (Capillary Electrophoresis, CE)) у поєднанні з різними детекторами (наприклад, LC-UV/Vis, що поєднує рідинну хроматографію (Liquid chromatography, LC) для розділення сполук з методами спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях (Ultraviolet–visible, UV-Vis) для виявлення та кількісного визначення сполук) [117]. Якість отриманої інформації залежить від попередньої обробки зразка та вибраних аналітичних методів [125].

Для забезпечення точного й ефективного контролю якості біологічно активних речовин використовуються різноманітні методи, які повинні відповідати вимогам щодо точності, економічності та простоти в застосуванні. HPTLC є популярним методом, який широко застосовується у фармакопях [129]. Однак цей метод може вимагати значних витрат на реагенти, є менш автоматизованим та потребує високої кваліфікації персоналу. У зв'язку з цим, альтернативні підходи, що зменшують витрати, стають все більш актуальними для лабораторій контролю якості [117].

Одним з таких методів є інфрачервона спектроскопія з прямим ослабленим повним відбиттям із перетворенням Фур'є (Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spectroscopy, ATR-FTIR), яка може використовуватися як економічно ефективна альтернатива HPTLC [130, 131]. Цей метод має низку переваг для ідентифікації речовин [131], серед яких:

- Мінімальна підготовка зразків або повна її відсутність, що суттєво скорочує час аналізу;
- Зниження потреби у розчинниках та реагентах, що сприяє зниженню операційних витрат;

- Можливість швидкого отримання результатів у поєднанні з точністю та повторюваністю, завдяки використанню хемометрії для аналізу даних.

Однак для широкого використання ATR-FTIR необхідна доступність ботанічних довідкових зразків (Botanical Reference Materials, BRM), які є важливими для валідації методів аналізу [117]. У випадках, коли BRM недоступні, еталонні рослинні матеріали повинні спочатку пройти стандартизацію, зазвичай за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією високої роздільної здатності (Liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry, LC-HR-MS/MS). Цей підхід дозволяє точно визначити фітохімічний склад зразку, що є основою для створення точних BRM і подальшого застосування методу ATR-FTIR для швидкої оцінки якості рослинної сировини [132].

Для встановлення критеріїв якості є доречним на етапах розробки медичного виробу на основі біологічно активної речовини рослинного походження починати зі складного методу для визначення точної ідентифікації та продуктів деградації (наприклад, LC-HR-MS/MS або NMR), а потім перевести цей метод на відносно більш економічний метод (наприклад, ATR-FTIR, HPTLC, LC-UV/Vis) для рутинного проведення контролю якості [131]. До таких досліджень можуть бути додані і стресові дослідження, які надають інформацію про можливі продукти деградації та стабільність виробу [133]. Хочеться відмітити, що використання повного дослідження виробу за фізико-хімічними показниками у подальшому може дати розширену інформацію для біологічного оцінювання із застосуванням підходів WoE [90].

## Висновки до розділу 1

1. Проведено аналіз сучасних нормативно-правових підходів до класифікації, оцінки безпечності та ризиків медичних виробів, виготовлених із біологічно активних речовин. Виявлено низку проблемних аспектів, які можуть впливати на регуляторну оцінку таких виробів, зокрема термінологічні



розбіжності, відсутність єдиних підходів до визначення механізму дії та складнощі у розмежуванні між медичними виробами та лікарськими засобами.

2. Встановлено, що впровадження Регламенту (ЄС) 2017/745 значно деталізувало та вдосконалило класифікацію медичних виробів, особливо щодо виробів, що містять біологічно активні речовини. Запровадження нового правила класифікації (Правило 21) сприяє більш точному визначенню таких виробів, проте досі існують труднощі з їхнім розмежуванням із лікарськими засобами.

3. Виявлено, що оцінка безпечності медичних виробів із біологічно активних речовин вимагає комплексного підходу, який враховує як фізико-хімічні характеристики, так і біологічне оцінювання.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### 2.1. Об'єкти дослідження

#### 2.1.1. Рослинні екстракти

**Екстракт плодів ягід карликової пальми (*Saw palmetto* L.)** – екстракт, отриманий за допомогою надкритичної рідинної екстракції вуглекислим газом, без залишкових розчинників, без неорганічних солей, важких металів, мікроорганізмів. Екстракт має забарвлення від жовто-коричневого до жовто-помаранчевого кольору, при кімнатній температурі знаходиться у вигляді рідкої олії. Екстракт з високим вмістом олеїнової (C18:1 w9), лауринової (C12:0) та міристинової (C14:0) кислот, а також суму фітостеролів, серед яких бета-ситостерол є домінуючою сполукою.

У роботі використовувався CO<sub>2</sub> екстракт плодів *Saw palmetto* виробництва «EUROMED S.A.» (Іспанія).

**Екстракт кореню любистку лікарського (*Levisticum officinale* L.)** - екстракт, отриманий за допомогою надкритичної рідинної екстракції вуглекислим газом, без залишкових розчинників, без неорганічних солей, важких металів, мікроорганізмів. Жовто-коричнева рідина зі специфічним ароматом спецій. Екстракт містить 40 - 50 % ефірної олії, що містить 45 - 75 % цис-лігустиліду як основного компоненту, а також транс-лігустилід, бутилфталід, бутиліденфталід, фалькарінол, фалькариндіол та сліди ангеліцину.

У роботі використовувався CO<sub>2</sub> екстракт кореню *Levisticum officinale* виробництва «FLAVEX Naturextrakte GmbH» (Німеччина).

**Екстракт квіток календули лікарської отримують з квіток (*Calendula officinalis* L.)** - екстракт, отриманий за допомогою надкритичної рідинної екстракції вуглекислим газом, без залишкових розчинників, без неорганічних солей, важких металів, мікроорганізмів. Темно-червоно-коричневий екстракт, воскоподібної консистенції, рідкий при 40 °C, має характерний запах, схожий на запах сіна. Екстракт містить в основному пентациклічні тритерпенові спирти та моноефіри тритерпендіолу, включаючи

17 - 25 % ефірів фарадіолу етерифікованих переважно міристиновою та пальмітиновою кислотами. Інші інгредієнти екстракту - стерини, каротини та кутикулярні воски.

У роботі використовувався CO<sub>2</sub> екстракт квіток *Calendula officinalis* виробництва «FLAVEX Naturextrakte GmbH» (Німеччина).

### 2.1.2. Компоненти основи

**Масло какао.** Однорідна щільна, але крихка при кімнатній температурі маса у вигляді шматків світло-жовтого кольору, приємного смаку та з ароматом какао. Щільність при 20 °C 937-960 кг/м<sup>3</sup>, температура плавлення 31-35 °C. Містить 54-59% насичених кислот (приблизно порівну пальмітинова та стеаринова) і 41-45% ненасичених кислот (олеїнова 39-43% і лінолева 2%).

У роботі використовувалося масло какао виробництва «Cargill» (Нідерланди).

**Suppocire® AML.** Жир твердий з добавкою (лецитин). Складається з моно-, ди- та тригліцеридних ефірів жирних кислот (від C10 до C18), переважає фракція тригліцеридів, яка містить лецитин. Виготовляється шляхом інтерестерифікації, має низьку температуру плавлення і низьке гідроксильне число ( $\leq 10$ ).

У роботі використовувався твердий жир Suppocire® AML компанії «Gattefossé» (Франція).

**Witepsol® H15.** Тверда жирова основа для супозиторіїв у вигляді пастилок, що складається з гліцеридів рослинного походження. Witepsol® H15 добре розчинний у діетиловому ефірі, толуолі та н-гексані, малорозчинний у безводному етанолі та метиленхлориді. Практично не розчиняється у воді. Має гідроксильне число 5-15 мг КОН/г.

У роботі використовувався твердий жир Witepsol® H15 компанії «IOI Oleo GmbH» (Німеччина).

**Поліетиленгліколь (ПЕГ) 1000.** ПЕГ 1000 являє собою білу воскоподібну тверду речовину при кімнатній температурі. Це водорозчинний лінійний полімер, утворений в ході реакції полімеризації оксиду етилену з

молекулярною масою від 950 до 1050. ПЕГ 1000 має типові хімічні характеристики діольних спиртів.

У роботі використовувався ПЕГ 1000 виробництва «Merk» (США).

**Поліетиленгліколь (ПЕГ) 4000.** Даний синтетичний монополімер етиленоксиду, що характеризується високою молекулярною масою ( $M_n = 4000$  г/моль) та має сприятливі для супозиторіїв характеристики розчинності, що робить його ефективним агентом у рецептурах, які потребують покращення текстури та утримання вологи. ПЕГ 4000 розчинний у воді та органічних розчинниках, нерозчинний в аліфатичних похідних вуглеводнів.

У роботі використовувався ПЕГ 4000 виробництва компанії «BASF» (Німеччина).

**Поліетиленгліколь (ПЕГ) 6000.** Біла або кремово-біла воскоподібна маса або пластівці. ПЕГ 6000 розчинний у воді, метанолі, хлорованих ефірах, хлорованих і ароматичних вуглеводнях. Нерозчинний в аліфатичних похідних вуглеводнів, гліколевих ефірах, складних ефірах, етанолі та вищих спиртах.

У роботі використовувався ПЕГ 6000 компанії «Merk» (США).

## **2.2. Методи, використані в роботі**

При виконанні роботи були використані фізико-хімічні, біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, фармакогностичні, інженерно-технологічні, статистичні методи, а також методи термінологічного аналізу, систематизації та структурного аналізу.

### **2.2.1. Візуальна характеристика (зовнішній вигляд)**

Двадцять супозиторіїв відбирали випадковим чином з кожної партії, поздовжньо розрізали та оглядали для оцінки фізичних характеристик, таких як відсутність розтріскування, точок, жирового нальоту, ексудації та міграції рослинних екстрактів.

### **2.2.2. Розміри (довжина та ширина)**

Двадцять супозиторіїв відбирали випадковим чином з кожної партії; їх довжину та ширину вимірювали за допомогою штангенциркуля.

### **2.2.3. Однорідність маси**

Однорідність маси супозиторіїв встановлювали за методикою ЄФ (2.9.5). Двадцять супозиторіїв, відбирали випадковим чином з кожної партії, зважували індивідуально на аналітичних вагах і розраховували середню масу. Не більше 2 індивідуальних мас відхилялися від середньої маси більше, ніж на 5%, і жодна не відхилялася більше, ніж удвічі (10%).

### **2.2.4. Межа міцності на руйнування**

Випробування на межу міцності на руйнування було проведено для трьох супозиторіїв за допомогою таблеткового твердоміра YD-1 2-30 мм при 25 °С. За міру межі міцності приймали вагу, необхідну для розламування супозиторію.

### **2.2.5. Час плавлення**

Випробування проводили з цілим супозиторієм. Супозиторій з кожного розробленого складу поміщали в пробірку з фосфатним буфером рН 7,2 при постійній температурі  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Відмічали час, необхідний для того, щоб супозиторій розплавився або розчинився в середовищі.

### **2.2.6. Час розм'якшення**

Час розм'якшення супозиторіїв встановлювали за методикою ЄФ (2.9.22). Випробування проводилося для визначення необхідного часу, який потрібен для розм'якшення супозиторію, що знаходиться у воді, до такої міри, що він більше не чинив опору при застосуванні певної ваги. Для цього вимірювання використовувався прилад типу А, розроблений, виготовлений та валідований інженерами факультету біомедичної інженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського. Скляну пробірку, що містила 10 мл води, поміщали вертикально у водяну баню і врівноважували при температурі  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , занурюючи на глибину не менше 7 см від поверхні води, але не торкаючись дна водяної бані. У пробірку поміщали супозиторій та стрижень з пластиковим покриттям, що

вільно ковзає до тих пір, поки металева голка не торкалася плоского кінця супозиторія. Пробірку закривали кришкою (початок вимірювання часу). Відмічали час, який проходить, поки стрижень опускається на дно скляної пробірки, а мірне кільце досягає верхнього рівня пластикової кришки.

#### **2.2.7. Час розпадання**

Час розпадання супозиторіїв встановлювали за методикою ЄФ (2.9.2), використовуючи прилад ERWEKA ST 3. Для тестування застосовували фосфатний буферний розчин рН 7,2 з підтриманням температури  $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ . Тест проводили з використанням трьох супозиторіїв, розміщених кожен на нижньому диску приладу. Розпад вважався досягнутим, коли розчинення було повним, компоненти супозиторія відокремилися, а на перфорованому диску не залишилося залишків продукту.

#### **2.2.8. Кількісне визначення**

Вміст хлорофілів та каротиноїдів (як маркерів ліпофільних рослинних екстрактів) визначали методом спектрофотометрії. Один супозиторій розчиняли у 200 мл фосфатного буферного розчину рН 7,2 при температурі  $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$  до повного розплавлення. Відбирали 1 мл зразка і розводили до 100 мл фосфатним буферним розчином рН 7,2, а потім екстрагували ліпофільні речовини гексаном. Вміст хлорофілів та каротиноїдів у гексанових екстрактах визначали за допомогою УФ-спектрофотометра шляхом вимірювання поглинання світла розведеним зразком за методикою Lichtenthaler & Buschmann [133] на УФ-спектрофотометрі Shimadzu-1280 (Японія). Поглинання розчинів записували при 450 нм для каротиноїдів та 663 нм і 645 нм (хлорофіли *a* і *b* відповідно).

#### **2.2.9. Мікробіологічна чистота та ефективність антимікробних консервантів**

Мікробіологічну чистоту та ефективність антимікробних консервантів встановлювали за методиками ЄФ (5.1.3, 5.1.4). Для запобігання мікробній контамінації під час зберігання фітопрепарат для приготування супозиторіїв, відповідно до вимог ЄФ, повинен мати ефективну консервуючу дію.

Мікробіологічна чистота рослинної супозиторної суміші була забезпечена консервуючою дією діючих речовин та відповідними умовами виробництва.

Для визначення ефективності антимікробних консервантів використовували такі тест-штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538); *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027); *Candida albicans* (ATCC 885/653); *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404); *Escherichia coli* (ATCC 8739); *Salmonella enterica* (ATCC 14028).

Культуру мікроорганізмів культивували при 35 °С протягом 18-24 годин на живильному середовищі № 1. *C. albicans* - від 20 °С до 25 °С протягом 48 годин на середовищі № 2, відповідно до вимог ЄФ (2.6.13). Готували робочі суспензії монокультур тест-мікроорганізмів у стерильному 0,9% розчині натрію хлориду.

Зразки досліджуваного продукту (супозиторії ректальні) контамінували монокультурою одного з тест-мікроорганізмів, забезпечуючи мікробне навантаження  $10^7$  колонієутворюючих одиниць (КУО) на мл. Для отримання рівномірного розподілу мікроорганізмів забруднені зразки ретельно перемішували. Зразки зберігали протягом 28 днів при температурі від 20 °С до 25 °С, захищаючи від світла.

З кожного досліджуваного зразка відбирали проби відразу після забруднення та через 2, 7, 14 і 28 днів і висівали на відповідне поживне середовище для визначення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів (бактерій і грибів).

Критерієм оцінки ефективності дії консерванту було зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за певний проміжок часу після його забруднення.

#### **2.2.10. Дослідження розчинення *in vitro***

Розчинення *in vitro*. супозиторіїв встановлювали за методикою ЄФ (2.9.42). Дослідження проводили з використанням проточної комірки, спеціально призначеної для ліпофільних твердих форм, таких як супозиторії та м'які капсули, розробленої та створеної за кресленнями відповідно до вимог

ЄФ, ДФУ 2.9.42 інженерами факультету біомедичної інженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського. Середовище для розчинення - фосфатний буфер, рН 7,2. Температура середовища:  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Ліпофільні речовини (каротиноїди) екстрагували з середовища розчинення методом екстракції гексаном. Зібрані зразки на виході з комірки фільтрували за допомогою інертного фільтра. Швидкість вивільнення каротиноїдів визначали за допомогою УФ-спектрофотометра Shimadzu-1280. Поглинання цих розчинів реєстрували при 450 нм і розраховували відсотковий вміст (мг%) каротиноїдів, виражений у перерахунку на  $\beta$ -каротин:

$$X (\text{мг}\%) = (A \times b \times 2500) / (2773 \times m),$$

де, 2773 - питоме поглинання  $\beta$ -каротину;

A - поглинання досліджуваного розчину при 450 нм;

b - середня маса супозиторіїв, г;

m - маса одного супозиторію, г.

#### **2.2.11. Культивування культур клітин**

Для визначення цитотоксичної концентрації ( $\text{CC}_{50}$ ) використовували культури клітин Vero (перещеплювана культура клітин нирки зеленої мавпи), які підтримували в культурі за загальноживим методом, використовуючи комплексне живильне середовище, яке складалося з 90% середовища RPMI-1640 (Sigma, США) з додаванням 10% інактивованої ембріональної сироватки телят (Fetal Bovine Sera, Heat Inactivated, ETC) (Sigma-Aldrich, США) та антибіотику канаміцину (50 МО/мл).

Клітини вирощували в пластикових флаконах (Nunc, Данія) об'ємом 50-100 мл при  $37^{\circ}\text{C}$  у середовищі 5%  $\text{CO}_2$ . Кожні 3-4 дні живі клітини підраховували за допомогою фарбування трипановим синім і розсіювали в початковій концентрації клітин на 1 мл.

Перещеплювані культури клітин знімали з поверхні флакона за допомогою Gibco® Versene Solution (0.2 г ЕДТА на літр фосфатного буферного розчину) (Thermo Scientific, США), центрифугували і до осаду додавали 1 мл живильного середовища, піпетували і підраховували в камері



Горяєва кількість клітин в 1 мл живильного середовища. Клітини розсіювали в планшети (плашки) для культур клітин (Sigma, США) з розрахунку 200 000 клітин в 1 мл середовища.

#### **2.2.12. Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) за ЦПД**

Дане дослідження проводилося за рекомендаціями стандарту ISO 10993- 5 [91]. Для визначення CC<sub>50</sub> медичного виробу використовували не менше десяти рядів комірок в планшетах з культурою клітин для кожного розведення препарату в поживному середовищі. Планшети з культурою клітин інкубували при 37 °C з в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 діб. Щодня проводили спостереження дослідних та контрольних культур з метою встановлення наявності або відсутності цитопатогенної дії (ЦПД).

#### **2.2.13. Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) за МТТ-тестом**

Дослідження проводилося за рекомендаціями стандарту ISO 10993-5 [91] Метод МТТ-тесту (MTT assay) базується на функціонуванні дегідрогеназної системи мітохондрій інтактних клітин, які перетворюють 3-(4,5-діметілтріазол-2-іл)-2,5-діфенілтетразоліум бромід (МТТ) в формазан. Продукт реакції можна визначити кількісно – спектрофотометричним методом. Перетворення МТТ в формазан зменшується при загибелі клітин під дією токсичних речовин.

Клітини Vero в концентрації  $5 \times 10^5$  мл<sup>-1</sup> культивували в 96-коміркових планшетах в живильному середовищі RPMI-1640 з додаванням 10 % інактивованої ембріональної сироватки, яка містила досліджувані речовини в різних концентраціях.

Клітини не були попередньо оброблені досліджуваними препаратами. Кожну концентрацію речовини перевіряли в 3-х повторях.

Планшети з клітинами перед початком дослідження інкубували за температури 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> протягом 48 год. Субстрат МТТ (Sigma, США) розчиняли в стерильному фосфатно-сольовому буферному розчині (0,2M NaCl, 0,2M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,2M Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,2M KCl), pH 7,2, за кімнатної температури до концентрації 5 мг/мл.

Фільтрований розчин МТТ в об'ємі 25 мкл на 100 мкл клітинної суспензії вносили в комірки і інкубували протягом 3 годин за температури 37 °С в атмосфері 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубації планшет з клітинами центрифугували для осадження клітин при 1500 об/хв протягом 10 хв і видаляли надосадову рідину. До осаду додавали по 100 мкл 96% етанолу, в якому відбувалося розчинення кристалічного формазану. Після 10 хв ретельного струшування за температури 37 °С визначали оптичну густину розчинів спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм.

### **2.3. Статистична обробка результатів досліджень**

Для кожного вимірювання, а також для відповідних контрольних дослідів визначали середні значення та стандартні відхилення для трьох повторів. Для кількісної статистики використовували MS Excel (Microsoft, США) і Statistica 9.0 (StatSoft Inc., США), а всі дані представлені як середнє ± стандартне відхилення (SD). Для аналізу відмінностей між двома або більше групами використовували t-критерій Стюдента та ANOVA, відповідно, при цьому  $p < 0,05$  вважався показником статистичної різниці.

### **2.4. Термінологічний та систематичний аналіз наукової та регуляторної літератури**

Систематичний пошук при оцінці клінічної ефективності та безпеки проводився в міжнародних базах даних (PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus), а також у регуляторних документах (ISO, Medical Device Regulation (MDR)), офіційні сайти регуляторних органів, технічні звіти, досвід використання аналогічних продуктів. Критичний аналіз отриманих даних проводився для оцінки достатності літературних даних і формуванню доказової бази по відношенню рівнів клінічної результативності та безпеки фітокомпозиції з простатопротекторними властивостями у формі супозиторіїв ректальних.

### **2.5. Структурний аналіз небезпек**

Для виявлення потенційних небезпек при оцінці ризиків та визначення стратегій контролю ризиків застосовувалися наступні підходи: аналіз критичних характеристик обраної фітокомпозиції, використання списку потенційних небезпек, запропонованих на основі ISO 14971, результати літературного аналізу

наукової літератури, дані, отримані шляхом аналізу ринку аналогічних медичних виробів.

#### Висновки до розділу 2

1. Визначено об'єкти дослідження – рослинні екстракти та компоненти основи, що використовуються у складі ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями. Рослинні екстракти отримані методом надкритичної рідинної екстракції вуглекислим газом, що дозволяє отримати високоякісні біологічно активні сполуки без залишкових розчинників, важких металів та мікроорганізмів. Обрані для дослідження компоненти основи супозиторіїв (масло какао, Suppocire® AML, Witepsol® H15, ПЕГ).

2. Визначено необхідні методи дослідження для розробки оптимального складу та технології комбінованих ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.

### **РОЗДІЛ 3. НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИЗАЙНУ, АНАЛІТИЧНОЇ ТА ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

#### **3.1. Вибір рослинних інгредієнтів, компонентів основи та обґрунтування рецептури медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

На сьогоднішній день для виготовлення ректальних супозиторіїв використовується багато різних рослинних компонентів. У таблиці 3.1. представлена інформація про найбільш використовувані рослинні компоненти в їх складі. Інформація про рослинні компоненти розподілена по типу екстракту, складу біологічно активних компонентів та механізмам дії, дотичним до простатопротекторної активності.

Серед усіх рослинних джерел найбільш перспективним для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями видається саме *Saw Palmetto*. Він має широкий досвід використання, доведені простаопротекторні властивості та добре вивчений хімічний склад. Але його властивості слід доповнити для посилення впливу і компліментарності ефекту щодо протизапальної та антибактеріальної дії.

Таблиця 3.1

Рослинні компоненти, що використовуються у складі ректальних супозиторіїв з протастропротекторними властивостями

Назва рослинної сировини	Форма використання	Біологічно активні компоненти	Основний механізм дії	Посилання на літературні джерела
Американська карликова пальма ( <i>Serenoa repens</i> , <i>Saw palmetto</i> )	Ліпофільний екстракт	Різноаманітні фітостерини, вільні жирні кислоти (каприлова, капринова, лауринова, міристинова, пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева та ліноленова кислоти) і токоферолі	Інгібування 5 $\alpha$ -редуктази, що зменшує вироблення дигідротестостерону (ДГТ); інгібування циклооксигенази (ЦОГ) та 5-ліпоксигенази (5-ЛОКС); інгібування проліферації епітеліальних клітин передміхурової залози; модуляція вегетативних рецепторів у нижніх сечових шляхах; сприяння апоптозу в клітинах простати.	[135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142]
Солодкий корінь голий ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Етанольний екстракт	Гліциризинат дикалію	Інгібування 11 $\beta$ -ГКС: підвищує рівень активного кортизолу в організмі; впливає на інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі кортикостероїдів, додатково модулюючи реакцію організму на стрес і запалення.	[143, 144]
Чайне дерево ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )	Ефірна олія	Терпін-4-ол, $\gamma$ -терпін, $\alpha$ -терпін, $\alpha$ -пінен, 1,8-цинеол та ліналоол	Індукція апоптозу в клітинах раку передміхурової залози РС-3; Порушення клітинних мембран ракових клітин; - посилення окислювального стресу в ракових клітинах.	[143, 145, 146]

Продовження Таблиці 3.1

Назва рослинної сировини	Форма використання	Біологічно активні компоненти	Основний механізм дії	Посилання на літературні джерела
Гарбуз звичайний ( <i>Cucurbita pepo</i> )	Екстракт олій насіння	Фітостероли, жирні кислоти (олеїнова, пальмітинова, лінолева), тритерпени та токофероли	Інгібування 5- $\alpha$ -редуктази; пригнічення проліферації клітин раку передміхурової залози, зокрема, андроген-нечутливих клітин раку передміхурової залози РС-3; індукція аутофагії в цих ракових клітинах	[137, 147, 148]
Центела азіатська або готу кола ( <i>Centella asiatica</i> )	Олійний екстракт	Азіатинова кислота, азіатикозид, мадекасова кислота, мадекасозид, галова кислота, хінна кислота, хлорогенові кислоти, катехін, кверцетин і кемпферол	Інгібування рецепторів андрогенів та шляхів PI3K/Akt; пригнічення метастазування клітин раку передміхурової залози людини шляхом пригнічення сигнального шляху MEK3/6-p38/MAPK через руйнування зв'язувальної взаємодії MZF-1 та Elk-1	[149, 150, 151, 152]
Босвелія пильчага або індійський ладан ( <i>Boswellia serrata</i> )	Екстракт смоли (або олібанум)	Похідні босвелієвої кислоти	Інгібування ферменту 5-ліпоксигенази, інгібування STAT 3 та Akt у клітинах раку передміхурової залози; інгібування рецепторів андрогенів шляхом порушення зв'язування Sp1 у клітинах раку передміхурової залози	[153, 154, 155, 156, 157, 158]
Цмин італійський ( <i>Helichrysum italicum</i> )	Масляний екстракт, ефірна олія	Сесквітерпеноїди ( $\alpha$ -цедрен, $\alpha$ -куркумен, геранілацетат, лімонен, нерол, нерилацетат і $\alpha$ -пінен)	Антибіоплівкові властивості проти синьогнійної палички	[147, 159, 160, 161, 162, 163]

Продовження Таблиці 3.1

Назва рослинної сировини	Форма використання	Біологічно активні компоненти	Основний механізм дії	Посилання на літературні джерела
Слива африканська ( <i>Prunus africana</i> )	Етанольний екстракт кори пігему	$\beta$ -ситостерол, $\beta$ -ситостенон, вільні жирні кислоти (лауринова, міристинова), п-докозанол, ферулова кислота, урсолова кислота	Пригнічення росту клітин РС-3 та LNCaP; індукція апоптозу та зміна клітинної кінетики; зниження регуляції білків ERalpha та PKC-альфа	[164, 165, 166, 167, 168]
Зніт дрібнокрітковий ( <i>Epilobium parviflorum</i> (sp. herb))	Сухий екстракт	фенольні кислоти (наприклад, галова, хлорогенова, (Z)-p-кумарова), дубильні речовини, флавоноїди (наприклад, мірицетин, катехін, кемпферол), стероїди та терпени	Протизапальна дія; інгібування NF-KB; пригнічення проліферації гормонозалежних клітин раку передміхурової залози (LNCaP) та секреції ПСА	[15, 169, 170, 171]
Календула лікарська ( <i>Calendula officinalis</i> )	CO <sub>2</sub> ліпофільний екстракт, масляний екстракт	Терпеноїди, терпени, каротиноїди, флавоноїди та поліненасичені жирні кислоти, тараксастерол, фарадіолу моноестер	Пригнічення підвищених рівнів прозапальних цитокінів IL-1бета, IL-6, ФНП-альфа та ІФН-гамма, а також гострофазового С-реактивного білка (СРБ); пригнічення індукованого ЛПС рівня циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)	[15, 5, 172, 173]
Куркума довга ( <i>Curcuma longa</i> )	Сухий екстракт	Куркумін	Модуляція багатьох клітинних сигнальних молекул, таких як прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ , IL-6), апоптотичні білки, NF- $\kappa$ B, циклооксигеназа (ЦОГ)-2, STAT3, IKK $\beta$ ,	[154, 5]

Продовження Таблиці 3.1

Назва рослинної сировини	Форма використання	Біологічно активні компоненти	Основний механізм дії	Посилання на літературні джерела
Кропива дводомна ( <i>Urtica dioica</i> )	Сухий екстракт	Ізолектин	ендотелін-1, малоновий діальдегід (МДА) Обмеження або відтермінування розповсюдження клітин, особливо злоякісних, у навколишні тканини; пригнічення зв'язування андрогенів з їх транспортними білками SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), що зв'язуються з мембранними рецепторами простати; пригнічення ферментативної активності клітинної мембрани простати; імуномодуючий вплив на Т-лімфоцити; пряме пригнічення клітинної проліферації та блокування зв'язування епідермального фактору росту з його рецептором на пухлинній клітинній лінії	[154, 174, 175, 176, 177, 178]
Меліса лікарська ( <i>Melissa officinalis</i> )	Сухий екстракт	Тритерпени (урсолова та олеанолова кислоти), фенольні кислоти (розмаринова, каваова та хлорогенова) та флавоноїди (кверцетин, рамноцитрин та лутеолін)	Пригнічення проникнення кальцію в м'язові клітини, з подальшим зменшенням скорочення гладкої мускулатури; полегшення легких симптомів психічного стресу; протигрибкова активність; захисний вплив на рухливість сперматозоїдів і якість сперматогенезу	[179, 180, 181, 182, 183]



Продовження Таблиці 3.1

Назва рослинної сировини	Форма використання	Біологічно активні компоненти	Основний механізм дії	Посилання на літературні джерела
Калачики лісові (мальва лісова, зензівер) ( <i>Malva sylvestris</i> )	Сухий екстракт	Антоціани, флавоноїди, слизи, терпеноїди, похідні фенолу, кумарини, стерини, дубильні речовини, сапоніни	Протизапальні, антиоксидантні, протипухлинні, антиульцерогенні властивості, проносне	[184, 185]
Очиток їдкий, заяча капуста ( <i>Sedum acre</i> )	Сухий екстракт	Алкалоїди	Пригнічення запалення передміхурової залози, профілактика та зменшення запального процесу, стримування розвитку гіпертрофії залозистої тканини; сприяння збільшенню сечовиділення, зменшення кількості залишкової сечі	[186, 187]
Зніт вузьколистий ( <i>Epilobium angustifolium</i> )	Сухий екстракт	Енотейн В, поліфеноли (галола кислота), флавоноїди (похідні кверцетину), стерини	Протизапальна, протипухлинна, антипроліферативна, імуномодуюча, антиоксидантна та антимікробна активність	[188, 189]
Омела біла ( <i>Viscum album</i> )	Сухий екстракт	Лектини та віскотоксини, полісахариди, алкалоїди, ліпіди, тритерпени	Протипухлинна активність (пригнічення проліферації ракових клітин), знижує артеріальний тиск, покращує роботу серця, знімає судинні спазми	[190, 191, 192]
Гамамеліс японський ( <i>Natamelis japonica</i> )	Сухий екстракт	Дубильні речовини	Зменшує подразнення слизової оболонки; в'яжучі та кровоспинні властивості	[193, 194, 195, 196]

### **3.1.1. Обґрунтування використання CO<sub>2</sub> екстракту плодів ягід карликової пальми (*Saw Palmetto*) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями**

Теоретичною основою для вибору *Saw Palmetto* як ключового інгредієнта синергетичного рослинного пропису активних компонентів ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями є його добре задокументовані протизапальні та антианδροгенні властивості.

CO<sub>2</sub> екстракт плодів *Saw Palmetto* - це сухий ліпофільний екстракт, отриманий за допомогою запатентованого методу надкритичної CO<sub>2</sub> екстракції [197], який зберігає високу концентрацію незамінних жирних кислот (олеїнової, лауринової та каприлової кислот) і поліфенолів з антиоксидантними властивостями. Сировина містить не менше 11% загальних жирних кислот у висушеному матеріалі [198, 199]. Біологічна активність та компонентний склад екстракту плодів пальми залежить від зрілості плодів та методу екстракції [200]. Первинні активні групи в CO<sub>2</sub> екстракті включають жирні кислоти, стерини та жирні спирти. Слід зазначити, що варіації у складі екстракту добре задокументовані. Наприклад, вміст вільних кислот коливається від 41% до 81% від загального вмісту ліпідів, тоді як гліцеридів - від 7% до 52% [201].

Ці сполуки можуть модулювати запальні шляхи шляхом пригнічення продукції прозапальних цитокінів та зниження активності ферментів циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), які є ключовими медіаторами запальної відповіді [202, 203].

CO<sub>2</sub> екстракт плодів пальми демонструє високу інгібуючу активність при низьких концентраціях ферментів у тканині передміхурової залози, у порівнянні з фінастеридом, не впливаючи при цьому на секрецію простат-специфічного антигену (ПСА) [204, 205]. Антианδροгенна дія *Saw Palmetto* особливо корисна при лікуванні хронічних форм простатиту, коли гормональний дисбаланс може сприяти виникненню стійких симптомів.

Для розробки нової рецептури ректальних супозиторіїв CO<sub>2</sub> екстракт *Saw Palmetto* був отриманий з плодів, зібраних в оптимальний період зрілості у Флориді та Південній Джорджії (США), відповідно до вимог Департаменту сільського господарства та споживчих послуг штату Флорида (FDACS). Плоди сушать протягом 48 годин, щоб запобігти деградації активних компонентів. Методом надкритичної екстракції отримують ліпідно-стерильний екстракт зі складом 85-95% жирних кислот, > 23% лауринової кислоти, 0,2-0,4% загальних стеринів, 0,15-0,35% довголанцюгових спиртів і кислотним числом 150-220, що відповідає стандартам Європейської Фармакопеї.

Завдяки повноті екстракції та особливостям складу, протизапальним та антиандрогенним властивостям CO<sub>2</sub> екстракт *Saw Palmetto* є ідеальним вибором для розробки супозиторіїв, спрямованих на лікування простатиту. Вибір *Saw Palmetto* для синергетичної рослинної формули ректальних супозиторіїв ґрунтується також на значному досвіді застосування в традиційній та сучасній терапевтичній практиці для здоров'я простати. Ці властивості роблять *Saw Palmetto* критично важливим компонентом у складі продуктів, спрямованих на вирішення складної патофізіології простатиту, пропонуючи цілеспрямовану і потенційно більш ефективну альтернативу традиційним методам лікування.

Клінічні дослідження показали, що оптимальні добові дози екстракту *Saw Palmetto* для перорального застосування знаходяться в межах 160–320 мг [206]. Враховуючи специфіку ректального введення медичного виробу, дозування 150 мг на один супозиторій залишається в терапевтично обґрунтованому діапазоні, забезпечуючи достатню біодоступність для досягнення запланованого ефекту – зменшення запалення та сприяння нормалізації сечовипускання.

### **3.1.2. Обґрунтування використання CO<sub>2</sub> екстракту кореня любистку лікарського (*Levisticum officinale*) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями**

CO<sub>2</sub> екстракт кореня любистку лікарського (*Levisticum officinale*) включений до рецептури синергетичних рослинних ректальних супозиторіїв з

простатопротекторними властивостями через його значні протизапальні та сечогінні властивості.

CO<sub>2</sub> екстракт кореню *Levisticum officinale* - сухий ліпофільний екстракт, отриманий за допомогою запатентованого методу надкритичної CO<sub>2</sub> екстракції [207]. Цей метод екстракції забезпечує отримання високоякісного екстракту, багатого на ефірні олії та інші біологічно активні сполуки [208]. Основні компоненти екстракту включають 40-50% ефірної олії, з *цис*-лігустилідом (45-75%) як основною складовою [209]. Іншими важливими компонентами є *транс*-лігустилід (3,95%), бутилфталід, бутиліденфталіди (3*n*-бутиліденфталід E (1,75%), 3*n*-бутиліденфталід Z (0,73%)), фалькаринол, фалькариндіол, а також залишкові кількості ангеліцину та бергаптену, β-фелландрен (0,28%) та α-терпінілацетат (0,08%) [209, 210]. Крім того, екстракт містить пальмітинову кислоту (2,81%), фітол (2,62%), лінолеву кислоту (3,52%), стигмастерол (11%) та β-ситостерол (1,28%) [211].

Корінь *Levisticum officinale* використовується в «іригаційній терапії» для лікування болю та набряку (запалення) нижніх сечовивідних шляхів [212], для профілактики утворення каменів у нирках та для посилення відтоку сечі у випадках інфекцій сечовивідних шляхів або затримки рідини.

Сечогінна дія *Levisticum officinale* доповнює протизапальну та антимікробну дію екстрактів *Saw Palmetto* та *Calendula officinalis*, забезпечуючи додатковий механізм для підтримки здоров'я та функціонування сечовидільної системи.

Включення CO<sub>2</sub> екстракту кореня *Levisticum officinale* до складу супозиторіїв для лікування простатиту обґрунтовано кількома ключовими факторами: його протизапальними властивостями (зокрема, лігустилідами), знеболювальною дією, спазмолітичною активністю (фталідами, такими як бутиліденфталід), антиоксидантними властивостями (поліфенолами та іншими антиоксидантними сполуками) та діуретичною дією. Присутність фітостеролів, таких як стигмастерол та β-ситостерол, сприяє здатності екстракту модулювати запалення та надає додаткові терапевтичні переваги.

Традиційно використовуваний у фітотерапії для полегшення симптомів інфекцій сечовивідних шляхів та підтримки здоров'я нирок, CO<sub>2</sub> екстракт кореня *Levisticum officinale* у дозі 50 мг забезпечує ефективну концентрацію біологічно активних сполук, таких як фталіди. Це дозування розроблено для забезпечення оптимальних терапевтичних переваг при мінімізації потенційних побічних ефектів.

### **3.1.3. Обґрунтування використання CO<sub>2</sub> екстракту квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*) для розробки ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями**

CO<sub>2</sub> екстракт квіток *Calendula officinalis* містить пентациклічні тритерпенові спирти, моноефіри тритерпендіолу (в тому числі 17-28% ефірів фарадіолу), стероли, менше 0,1% каротиноїдів і кутикулярний віск [213]. Цей екстракт відомий своїми антимікробними та протизапальними властивостями, що робить його підходящим кандидатом для лікування таких станів які включають як інфекцію, так і запалення, в тому числі простатит.

Ефіри фарадіолу, які присутні у значній кількості в CO<sub>2</sub> екстракті, в першу чергу, відповідають за сильну протизапальну дію *Calendula officinalis* [214]. Це має вирішальне значення для лікування запалення, пов'язаного з простатитом, забезпечуючи полегшення больового синдрому та зменшуючи набряк.

*Calendula officinalis* має добре задокументовані антимікробні властивості, що робить її ефективною в боротьбі з інфекціями, зокрема сечовивідних шляхів, які можуть спричиняти загострення симптомів простатиту [215]. Ці антимікробні властивості значною мірою зумовлені вмістом у рослині ефірних олій, флавоноїдів та каротиноїдів, які здатні руйнувати клітинні мембрани мікроорганізмів та пригнічувати їхній ріст.

Наявність каротиноїдів, таких як лютеїн, зеаксантин і бета-каротин, значно підсилює антиоксидантні властивості екстракту, забезпечуючи захист тканин простати від окислювального стресу та пошкоджень.

Включення календули до складу запропонованих супозиторіїв не лише доповнює дію інших рослинних компонентів, але й сприяє підвищенню загальної ефективності продукту.

Обране дозування 50 мг  $\text{CO}_2$  екстракту квіток *Calendula officinalis* на одиницю форми випуску (супозиторій) призначене для посилення місцевої протизапальної дії, сприяння загоєнню слизової оболонки та полегшення дискомфорту, пов'язаного з порушенням сечовивипускання.

#### **3.1.4. Обґрунтування вибору формулювання для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Використання супозиторіїв як системи доставки рослинних екстрактів для продуктів із простатопротекторними властивостями має кілька теоретичних переваг, зокрема з огляду на покращену біодоступність та спрямовану локальну дію, що забезпечує більш ефективне проникнення активних компонентів безпосередньо до тканин простати.

Супозиторії доставляють активні інгредієнти безпосередньо до слизової оболонки прямої кишки або піхви, де вони швидко всмоктуються в кров або діють місцево. Це дозволяє оминати травну систему та метаболізм першого проходження в печінці, який в іншому випадку може призвести до руйнування або зміни активних сполук [216]. Таким чином, цей шлях доставки сприяє підвищеній біодоступності рослинних екстрактів порівняно з пероральним прийомом, де значна кількість активних інгредієнтів може бути метаболізована до потрапляння в системний кровообіг. Такий локалізований підхід допомагає мінімізувати потенційний несприятливий вплив на інші органи та системи.

Хоча  $\text{CO}_2$  екстракти отримують без участі токсичних органічних розчинників, біологічно активні речовини, що містяться в них, можуть спричиняти певний спектр побічних ефектів [217, 218]. Це пов'язано з їхньою активною взаємодією з організмом, що може викликати індивідуальні реакції,

особливо при неправильному дозуванні або підвищеній чутливості до компонентів екстракту.

Локалізований підхід допомагає мінімізувати потенційні несприятливі наслідки для інших органів і систем, спрямовуючи лікувальний ефект безпосередньо в осередок патології, де він найбільш ефективний.

Формулювання супозиторіїв забезпечує високу концентрацію активних інгредієнтів безпосередньо в осередку дії. Це дозволяє досягти більш ефективної та цілеспрямованої доставки рослинних екстрактів до області передміхурової залози, що має вирішальне значення для прояву простатопротекторних властивостей.

Ректальна форма введення виробу захищає рослинні екстракти в супозиторії від умов шлунково-кишкового тракту, таких як кислий рН і травні ферменти, які можуть розщеплювати чутливі сполуки.

Було обрано наступний склад рослинних інгредієнтів для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями масою 2 г:

CO<sub>2</sub> екстракту плодів *Saw Palmetto* – 150 мг

CO<sub>2</sub> екстракту кореня *Levisticum officinale* – 50 мг

CO<sub>2</sub> екстракту квіток *Calendula officinalis* – 50 мг.

### **3.2. Визначення компонентів основи для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Склад компонентів основи був визначений з урахуванням відповідності основних показників якості для супозиторіїв, таких як розпадання, розчинення, однорідність дозування, а також можливості застосування відповідного технологічного обладнання для ефективного виготовлення супозиторіїв.

Компоненти основи супозиторіїв відбиралися за суворими критеріями, що гарантують сумісність, безпеку та ефективність. Ці критерії включають

відсутність взаємодії з рослинними інгредієнтами, що забезпечує збереження специфічної активності рослинних інгредієнтів. Компоненти основи супозиторіїв не повинні взаємодіяти між собою, з матеріалами первинної упаковки або технологічним обладнанням, що використовуються під час виробництва, щоб уникнути негативного впливу на стабільність і ефективність супозиторіїв. Вибрані компоненти основи мають бути нетоксичними, забезпечуючи загальну безпеку виробу для людини. Фізико-хімічні та технологічні характеристики компонентів основи супозиторіїв повинні забезпечувати бажаний терапевтичний ефект при мінімально необхідній дозі. Крім того, компоненти основи супозиторіїв повинні відповідати суворим стандартам хімічної та мікробіологічної чистоти, бути стабільними в умовах зберігання, забезпечуючи тривалий термін придатності та ефективність продукту.

Вибір конкретної основи залежить від фізико-хімічних властивостей ліпофільних CO<sub>2</sub> екстрактів, таких як розчинність, стабільність і взаємодія з основою. Зазвичай, гідрогенізовані рослинні олії та емульгуючі основи є оптимальним вибором завдяки своїй високій ліпофільності та стабільності. Для вибору відповідних компонентів основи супозиторіїв було проведено дослідження твердих жирів, емульгуючих основ та синтетичних або напівсинтетичних основ. В результаті було обрано гідрогенізовану рослинну олію, таку як масло какао (Формула 1 (F1)), що має хороші ліпофільні властивості, високу стабільність і температуру плавлення, близьку до температури тіла. В якості емульгуючих основ було обрано Witepsol® H15 (Формула 2 (F2)) та Suprocire® AML (Формула 3 (F3)), гідрогенізовані гліцериди з хорошою ліпофільною сумісністю.

Гідрофільні основи склалися з ПЕГ 1000 (Формула 4 (F4)) та його сумішей, таких як ПЕГ 1000 / ПЕГ 4000 (3:1) (Формула 5 (F5)) та ПЕГ 1000 / ПЕГ 6000 (3:1) (Формула 6 (F6)). Усі супозиторії зберігали в холодильнику, а перед дослідженням витримувались у ексікаторі при кімнатній температурі протягом 24 годин.



Вплив компонентів основи супозиторіїв на вивільнення рослинних екстрактів досліджувався шляхом використання зазначених супозиторних основ з застосуванням однакового ж технологічного процесу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Огляд компоненти основи супозиторіїв та їх вплив на вивільнення рослинних екстрактів за допомогою стандартизованого виробничого процесу

Рецептура (код)	Компонент основи супозиторіїв	Властивості	Форма продукту	Температура плавлення (°C)	Гідроксильне число (мг КОН/г)
F1	Масло какао	Твердий жир	Пелети	31–35	1.72
F2	Suppocire® AML	Твердий жир з добавкою (лецитин)	Пелети	34–38	<10
F3	Witepsol® H15	Твердий жир	Пелети	33.5–35.5	5–15
F4	ПЕГ 1000	Гідрофільна основа	Воскоподібна маса	33–40	107–118
F5	ПЕГ 1000 : ПЕГ 4000 (3:1)	Гідрофільна основа	Воскоподібна маса	-	-
F6	ПЕГ 1000 : ПЕГ 6000 (3:1)	Гідрофільна основа	Воскоподібна маса	-	-

Примітка: “-” – дані відсутні.

У фармацевтичній технології твердий жир використовується переважно як основа для ректальних і вагінальних продуктів для місцевого або системного застосування. Вибір типу і марки основи залежить від багатьох факторів, основними з яких є фізико-хімічні властивості активних компонентів, а також призначення та особливості застосування продуктів. Наприклад, основи з високими значеннями температури плавлення використовують для виготовлення супозиторіїв у країнах з жарким кліматом, а також для введення жиророзчинних речовин, які зменшують температуру плавлення основи. Основи з низькою температурою плавлення

використовують для введення нерозчинних активних інгредієнтів, що прописуються у великих кількостях. У цьому випадку ймовірне утворення осаду.

Основи з низьким гідроксильним числом використовують для виготовлення супозиторіїв, що містять хімічно активні речовини, які можуть вступати в реакцію одна з одною або з основою в процесі виробництва та зберігання. Основи з низьким значенням гідроксильного числа, на відміну від інших, менш пластичні, а при швидкому охолодженні можуть стати надмірно крихкими. Крім реакційної здатності, значення гідроксильного балансу впливає на гідрофільні властивості системи і, в свою чергу, може змінювати швидкість вивільнення активних інгредієнтів з основи та їх адсорбцію в організмі. Гідроксильне число також характеризує стійкість основи до окислення і, відповідно, до прогоркання.

При приготуванні супозиторіїв на основі масла какао необхідно звернути особливу увагу на три ключові фактори. Масло какао є поліморфною сполукою, тому його не можна нагрівати вище 35°C. Існує чотири основні поліморфні форми масла какао, які розрізняються за температурою плавлення та стабільністю:  $\gamma$  (16-18°C),  $\alpha$  (21-24°C),  $\beta_1$  (27-29°C),  $\beta$  (34-35°C) і  $\beta_2$  (36-37°C). Перегрів масла какао призводить до утворення метастабільної структури, яка плавиться в діапазоні від 25 °C до 30 °C. Це означає, що готові супозиторії можуть плавитися при кімнатній температурі, що зробить їх непридатними для використання.

Також було досліджено композиції ПЕГ 1000 : ПЕГ 4000 (3:1) і ПЕГ 1000 : ПЕГ 6000 (3:1), для вивчення впливу високомолекулярного ПЕГ, що має температуру плавлення близько 58°C, а також нижчі значення гідроксильного числа (25-32 мг КОН/г для ПЕГ 4000 і 15-22 мг КОН/г для ПЕГ 6000).

### **3.3. Розробка та обґрунтування раціонального технологічного процесу медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Технологічний процес медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями обирався з урахуванням факторів місцевої або системної дії, шляху введення та фізико-хімічних властивостей рослинних екстрактів та компонентів основи, способу приготування та дисперсної системи, яка повинна бути утворена.

Метод формування супозиторіїв був обраний як простий і швидкий процес для отримання стандартизованих продуктів. Формування передбачає спочатку розплавлення основи супозиторіїв, а потім диспергування або розчинення CO<sub>2</sub> екстрактів у розплавленій основі. Нагріту суміш заливають у форму для супозиторіїв, і коли суміш застигає, супозиторії виймають з форми. Цей метод можна використовувати для всіх типів супозиторіїв. На рис. 3.1. представлена технологічна схема процесу виготовлення медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями із зазначенням контрольних точок (КТ), які повинні контролюватися під час виробництва.

Технологічний процес медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями складається з наступних етапів:

- Підготовка виробництва: санітарна підготовка, підготовка до робочого процесу. Санітарна підготовка приміщень та очищення обладнання. Санітарна підготовка приміщень/очищення обладнання здійснюється відповідно до стандартних операційних процедур. Санітарна підготовка приміщень здійснюється безпосередньо перед початком технологічного процесу. Очищення обладнання проводиться після завершення процесу розливу попередньої партії або в разі тривалого простою обладнання.

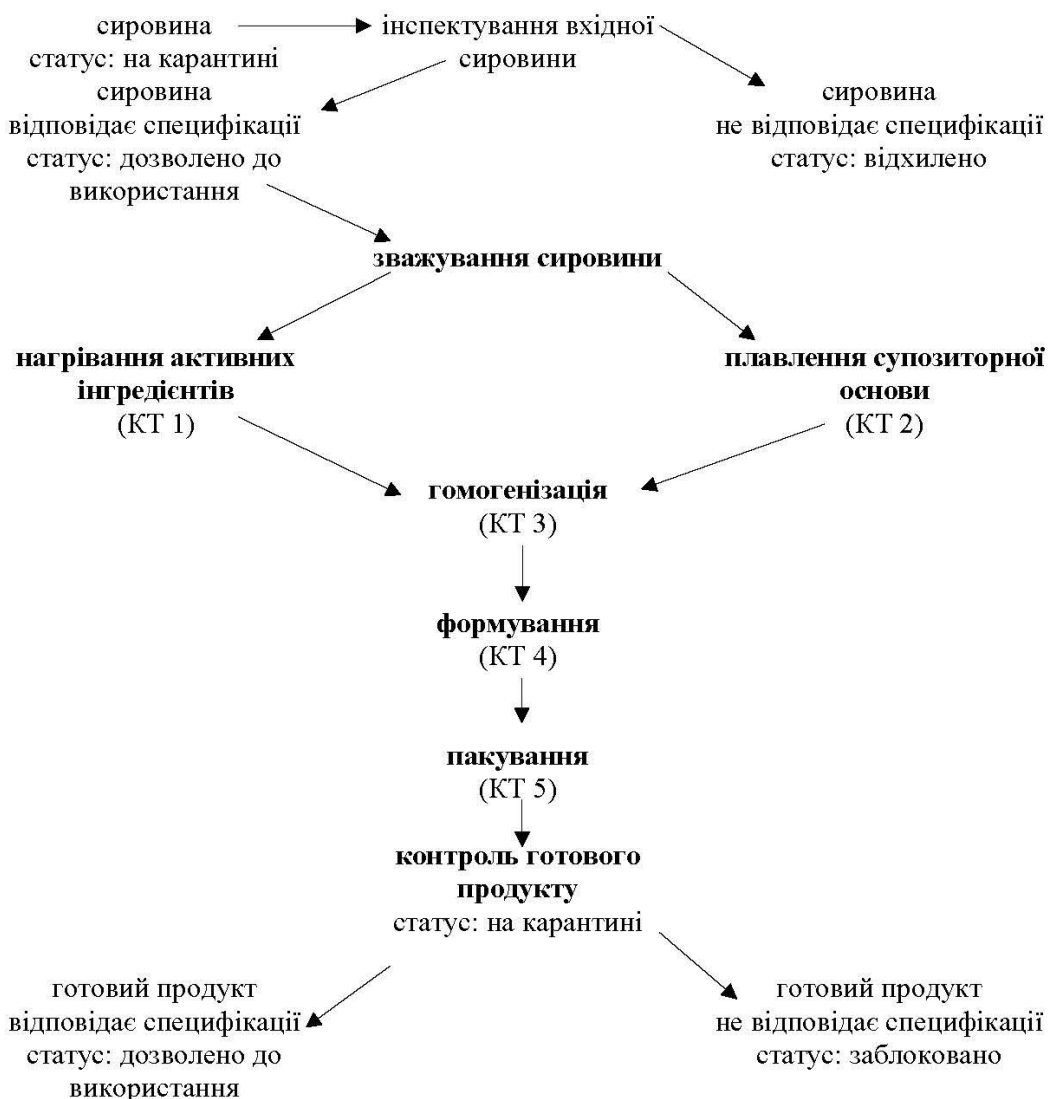


Рис. 3.1. Принципова схема виготовлення медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями

- Підготовка сировини. У технологічному процесі використовується сировина, яка пройшла вхідний контроль. З кожної партії сировини та матеріалів відбираються зразки. Перед вхідним контролем якості вся сировина проходить карантин. Якщо якість сировини відповідає вимогам діючої специфікації, їй присвоюється статус «випущена». Якщо якість сировини не відповідає вимогам поточної специфікації, їй присвоюється статус «забраковано».

- Зважування рослинних екстрактів та допоміжних речовин (супозиторної маси). Для цього використовується промаркована тара, яка

щільно закривається. Зважування здійснюється на відкаліброваних електронних вагах. Після зважування сировина та допоміжні речовини передаються в приміщення для приготування супозиторіїв.

- Нагрівання активних інгредієнтів: екстракти нагрівають до температури  $(42,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$  для полегшення їх змішування з основою супозиторіїв. Критичною точкою є точний контроль температури, оскільки перевищення цього діапазону може вплинути на стабільність екстрактів і їхню ефективність.

- Приготування супозиторної маси: розплавлення супозиторної основи при температурі в межах (мін.  $45,0$  макс.  $60,0$ )  $^\circ\text{C}$ . У ході процесу контролюють критичні етапи – температура та однорідність розплавленої маси, яку перевіряють візуально, щоб уникнути утворення неоднорідностей.

- Введення активних інгредієнтів і змішування двох фаз до однорідності. Температура продукту при додаванні активних інгредієнтів повинна бути  $(42,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$  для забезпечення належної інтеграції компонентів. Процес гомогенізації проводять під вакуумом при  $(42,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$  і не менше 40 хв (макс. 90 хв) при 600 - 1000 об./хв. Рівномірність гомогенізації контролюють візуально - суміш повинна бути однорідною, жовто-зеленою суспензією без макроскопічно видимих часток, що забезпечує стабільність і ефективність супозиторіїв.

- Формування (виготовлення супозиторіїв). Температура готової суспензії (температура наповнення) і температура насоса-дозатора повинні бути підтримані на рівні  $(33,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$ . Швидкість прес-форми становить 55-57 м/с, температура холодильної установки/тунелю  $(15,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$ . Герметизація проходить при температурі  $(120,0 \pm 2,0) ^\circ\text{C}$ .

- Процес упаковки здійснюється в тверду плівку ПВХ, ламіновану ПЕ низької щільності.

Таблиця 3.3 містить перелік контрольних точок у технологічному процесі виготовлення медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв, за якими здійснюється контроль для підтвердження того, що виробничий процес відбувається за планом, а продукт залишається безпечним.

Таблиця 3.3

Перелік контрольних точок технологічного процесу та параметри їх контролю

Контрольний об'єкт	Метод контролю	Контрольований параметр	Критерії параметру
КТ 1 Нагрівання активних інгредієнтів (екстрактів)	Вимірювання температури	Температура активних інгредієнтів (екстрактів)	40,0-44,0 °С
КТ 2 Плавлення супозиторної основи	Вимірювання температури	Температура супозиторної основи	45,0-60,0 °С
	Візуальний огляд супозиторної основи	Рівномірність плавлення	Супозиторна маса (гранули) повинні бути повністю розплавлені
КТ3 Гомогенізація	Вимірювання температури	Температура супозиторної маси при введенні активних інгредієнтів (екстрактів)	40,0-44,0 °С
	Вимірювання температури	Температура маси, що гомогенізується	40,0-44,0 °С
	Данні датчику гомогенізатору	Швидкість перемішування	600 - 1000 об/хв
	Візуальний	Однорідність гомогенізації	Однорідна жовто-зелена суспензія, вільна від макроскопічно видимих часток
КТ 4 Формування	Вимірювання температури	Температура продукту готової суспензії (температура розливу)	31,0-35,0 °С
	Данні датчику лінії розливу	Швидкість прес-форми	55-57 м/с
	Вимірювання температури	Температура холодильної установки/тунелю	13,0-17,0 °С

Продовження Таблиці 3.3

	Вимірювання температури	Температура запаювання (герметизації) блістерів із супозиторіями	118,0-122,0 °C
<u>КТ 5</u> Пакування	Візуальний огляд блістерів	Маркування блістерів	Якість і правильність нанесення інформації на блістери: найменування продукту, виробник, номер серії та дата виробництва, шрифт, правильність термозварювання, розрізу та комплектність упаковки. Випробування на герметичність проводиться на початку, в середині та в кінці кожної зміни
	Візуальний огляд картонної коробки	Маркування картонної коробки	Якість і правильність нанесення інформації на картонну коробку: назва продукту, виробник, номер серії та дата виробництва і термін придатності
	Візуальний	Наявність всіх пакувальних компонентів	Блістер і інструкція в картонній коробці

#### 3.4. Аналітична стандартизація медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями

Відповідно до вимог до супозиторіїв [219], для забезпечення їх високої ефективності та безпечності необхідно ретельно та комплексно обґрунтувати всі аналітичні чинники, що впливають на якість продукту. Це включає:

1) Природу активних інгредієнтів: необхідно визначити їх стабільність, біодоступність і взаємодію з іншими компонентами супозиторіїв, щоб забезпечити максимальну ефективність лікувального впливу.

2) Фізичні властивості активних і допоміжних речовин: таких як розчинність, температура плавлення, в'язкість, які впливають на процес виготовлення та якість готового продукту.

3) Супозиторну основу: важливо враховувати ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність та інші структурно-механічні характеристики, що визначають стійкість, здатність до плавлення та вивільнення активних інгредієнтів з супозиторіїв.

4) Технологічні операції та обладнання: вибір технологічного процесу і відповідного обладнання також є ключовим аспектом для досягнення стабільної якості продукту, зокрема щодо контролю температури, часу обробки та інших параметрів [220].

#### **3.4.1. Фізико-хімічна стандартизація та кінетики вивільнення активних речовин медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Щоб забезпечити належне введення та доставку рослинних інгредієнтів через супозиторії, необхідно ретельно вивчити такі параметри: форма, твердість (межа міцності на руйнування), розчинність та діапазону плавлення. Отримані рецептури супозиторіїв були проаналізовані за різними параметрами якості, серед яких органолептичні показники (колір, запах, консистенція), середня маса, час плавлення, час розм'якшення, час розпадання. Результати досліджень показали, що композиції з ліпофільними основами продемонстрували задовільні органолептичні характеристики: стабільний колір, рівну поверхню, приємний запах і однорідну консистенцією. Час плавлення, розм'якшення і розпадання знаходяться в межах, які відповідають вимогам до ефективності продукту, що означає, що супозиторії зможуть ефективно вивільняти рослинні екстракти при введенні в організм. Це підтверджує їх здатність доставляти активні інгредієнти без порушення якості та стабільності під час застосування.



Дослідження спектрофотометричних характеристик каротиноїдів та хлорофілів показали, що кожна з цих груп сполук має свої специфічні максимуми поглинання, що дозволяє їх розрізняти. Однак, ускладнення виникають через те, що в області 220-280 нм спектри каротиноїдів перекриваються з поглинанням токоферолів, що потребує додаткових методів для точного визначення.

Для каротиноїдів максимум поглинання спостерігається при 425 нм, 450 нм і 480 нм. Хлорофіли мають максимуми поглинання при 663 нм і 645 нм (хлорофіли *a* і *b* відповідно). Визначення оптичного поглинання на цих довжинах хвиль дозволяють встановити швидкість вивільнення хлорофілів із супозиторіїв. Вищі показники поглинання при цих довжинах хвиль вказують на більшу концентрацію активних речовин у розчині, що свідчить про ефективніше вивільнення їх з основи супозиторію.

У таблиці 3.4. представлені результати визначення фізико-хімічних параметрів супозиторіїв із простатопротекторними властивостями, середнє  $\pm$  SD (%) ( $p < 0,05$ ).

Вибір основи супозиторіїв є важливим фактором, що впливає на швидкість розчинення рослинних екстрактів, оскільки такі фізико-хімічні властивості кожної основи як гідрофільність, температура плавлення та сумісність із рослинним екстрактом, визначають профіль вивільнення активних інгредієнтів.

Для дослідження впливу різних основ супозиторіїв на швидкість вивільнення каротиноїдів *Calendula officinalis*, що були вибрані як маркер для цього аналізу, було проведено вивчення розчинення *in vitro* для 12 окремих супозиторіїв кожного складу. Для цього використовували тест на розчинення ліпофільних твердих лікарських форм, який описано у монографії 2.9.42 Європейської Фармакопеї та ДФУ. У дослідженні застосовувалася проточна камера, спеціально розроблена для таких форм.

Таблиця 3.4

Результати фізико-хімічних характеристик супозиторіїв із протастапротекторними властивостями

Показник	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Опис	однорідний жовто-зелений колір	однорідний жовто-зелений колір	однорідний жовто-зелений колір	жовтий нерівно- мірний колір, темно-зелені включення	жовтий нерівно- мірний колір, темно-зелені включення	жовтий нерівно- мірний колір, темно-зелені включення
Форма	торпедоподібна	торпедоподібна	торпедоподібна	торпедоподібна	торпедоподібна	торпедоподібна
Розтріскування	ні	ні	ні	ні	ні	ні
Довжина (см)	3.00 ± 0.01	3.00 ± 0.01	3.0 ± 0.01	2.9 ± 0.04	3.00 ± 0.01	3.00 ± 0.01
Ширина (см)	1.30 ± 0.05	1.30 ± 0.02	1.3 ± 0.01	1.3 ± 0.01	1.30 ± 0.03	1.30 ± 0.01
Однорідність маси (г)	2.01 ± 0.02	2.004 ± 0.57	1.998 ± 0.11	2.001 ± 0.14	1.978 ± 0.59	2.054 ± 1.22
Межа міцності на руйнування (кг/см <sup>2</sup> )	3.641 ± 0.46	2.034 ± 0.12	2.311 ± 0.18	2.045 ± 0.17	3.283 ± 0.34	4.128 ± 0.10
Час плавлення при 37,5 °C (хв.)	3 ± 2.6	15 ± 0.4	32 ± 0.2	25 ± 1.6	27 ± 2.7	39 ± 3.3
Час розм'якшення при 36, 5 °C (хв.)	6.5 ± 0.5	8 ± 1.7	6 ± 0.2	5 ± 0.01	10 ± 1.3	12 ± 0.9
Час розпадання (хв)	5.5 ± 0.8	6 ± 1.3	15 ± 0.3	21 ± 0.01	26 ± 2.8	29 ± 3.7
Вміст хлорофілів <i>a</i> (% на супозиторій)	0.15 ± 0.45	0.19 ± 0.76	0.21 ± 1.12	0.10 ± 0.57	0.15 ± 1.13	0.12 ± 0.53
Вміст хлорофілів <i>b</i> (% на супозиторій)	0.08 ± 0.31	0.15 ± 0.91	0.13 ± 1.77	0.04 ± 1.89	0.06 ± 2.41	0.14 ± 0.74
Вміст каротиноїдів (% на супозиторій)	0.001 ± 1.22	0.001 ± 2.16	0.001 ± 2.54	0.001 ± 1.99	0.001 ± 2.44	0.001 ± 2.11

Ця установка гарантувала, що умови розчинення точно імітують фізіологічне середовище, забезпечуючи надійні та відтворювані результати. Фосфатний буфер (рН 7,2) був обраний для імітації умов нейтрального рН ректального середовища. Для відтворення температури тіла та забезпечення фізіологічної релевантності температуру середовища розчинення підтримували при  $37 \pm 0,5$  °C.

Зібрані зразки на виході з комірки фільтрували за допомогою інертного фільтра для видалення будь-яких нерозчинених частинок або домішок. Метод спектрофотометрії в УФ та видимій області дозволив точно і достовірно визначити кількість вивільнення каротиноїдів. Профілі вивільнення каротиноїдів з різних супозиторних основ представлені на рис. 3.2 – 3.7.

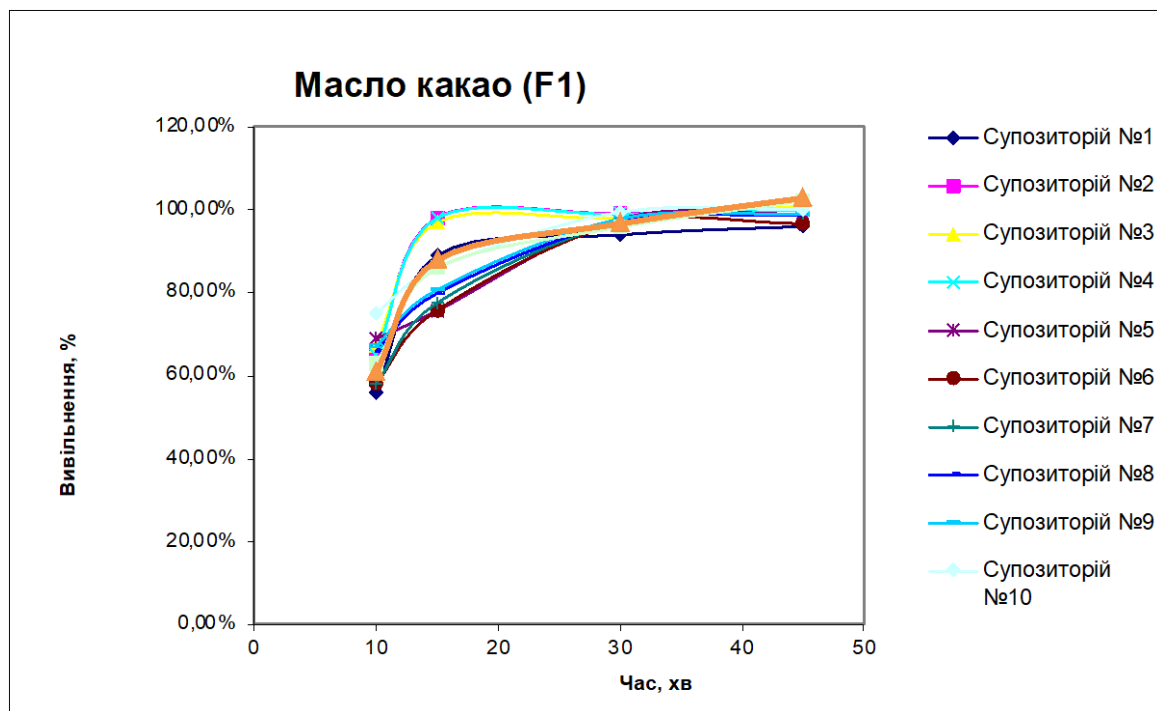


Рис. 3.2. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F1.

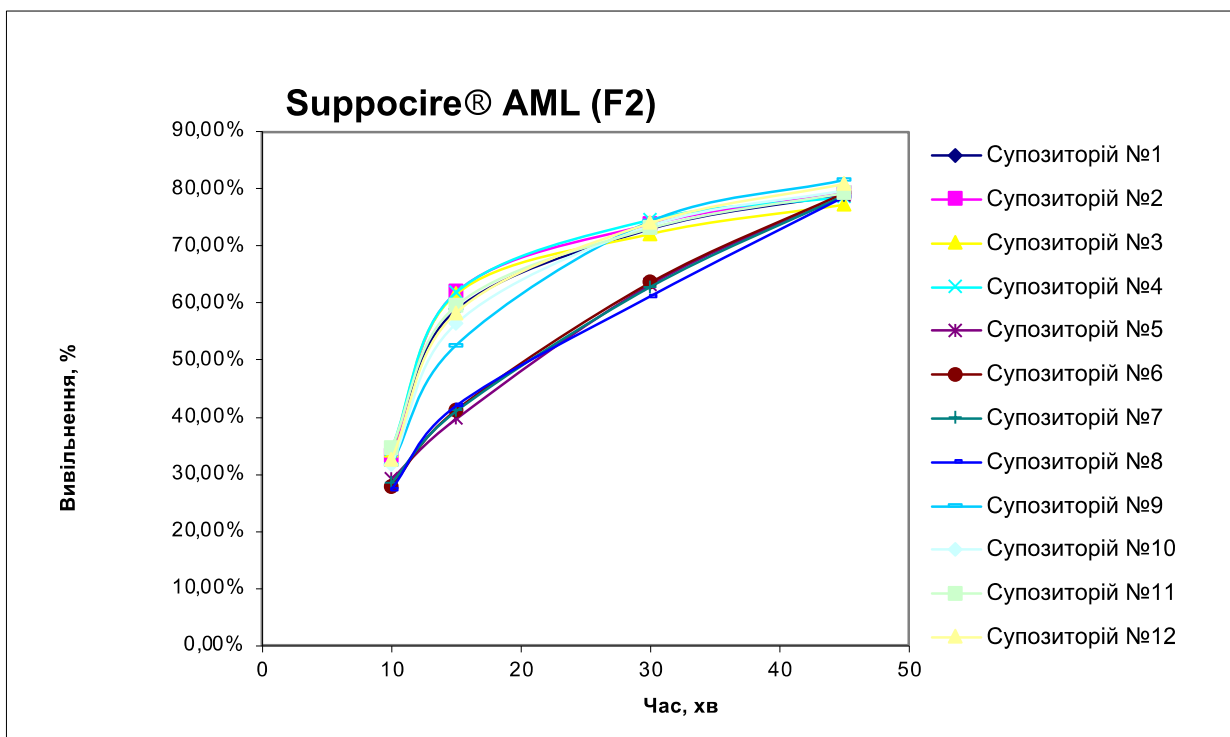


Рис. 3.3. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F2.

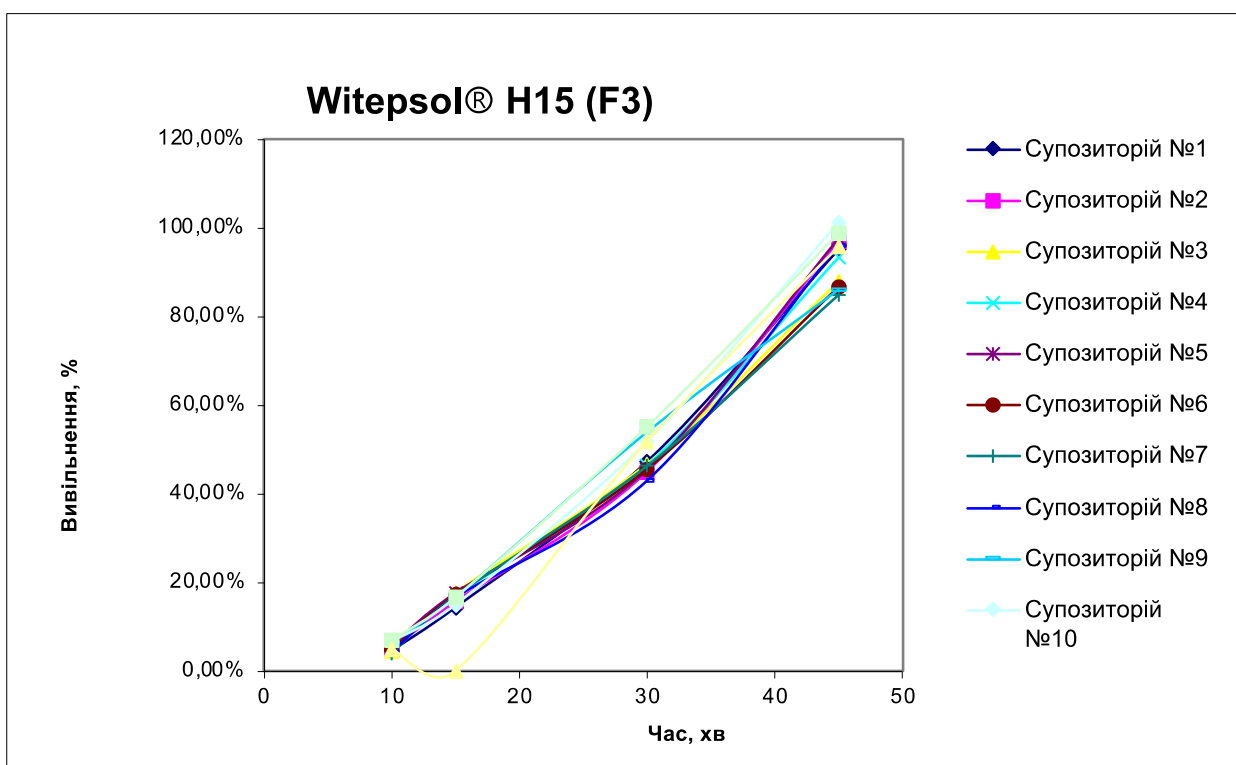


Рис. 3.4. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F3.

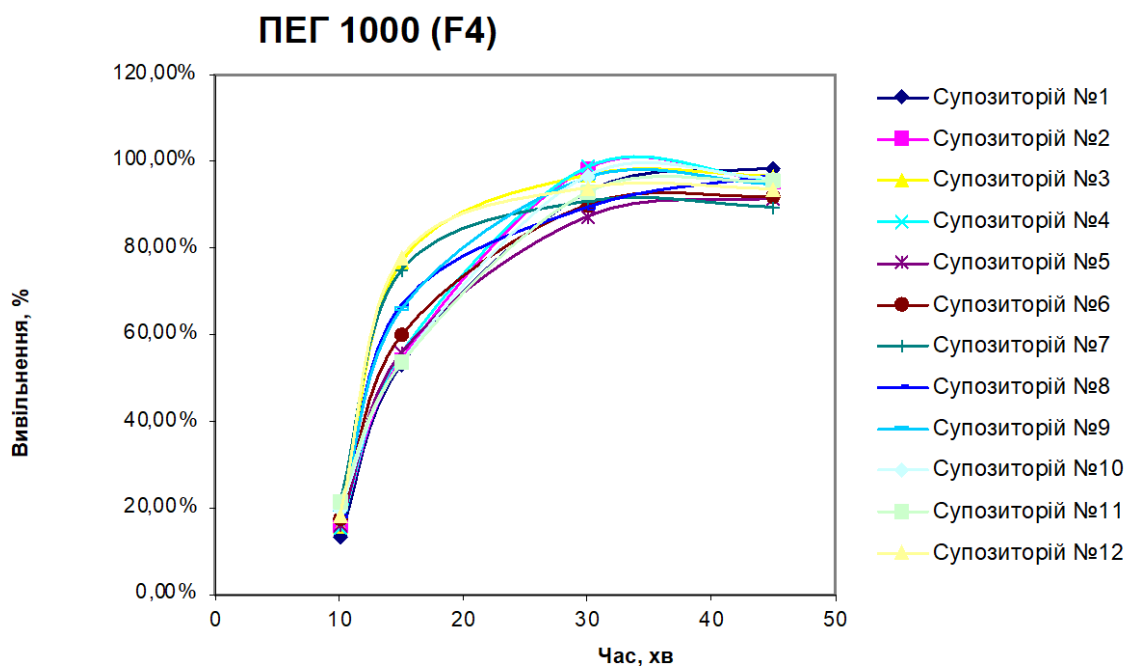


Рис. 3.5. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F4.

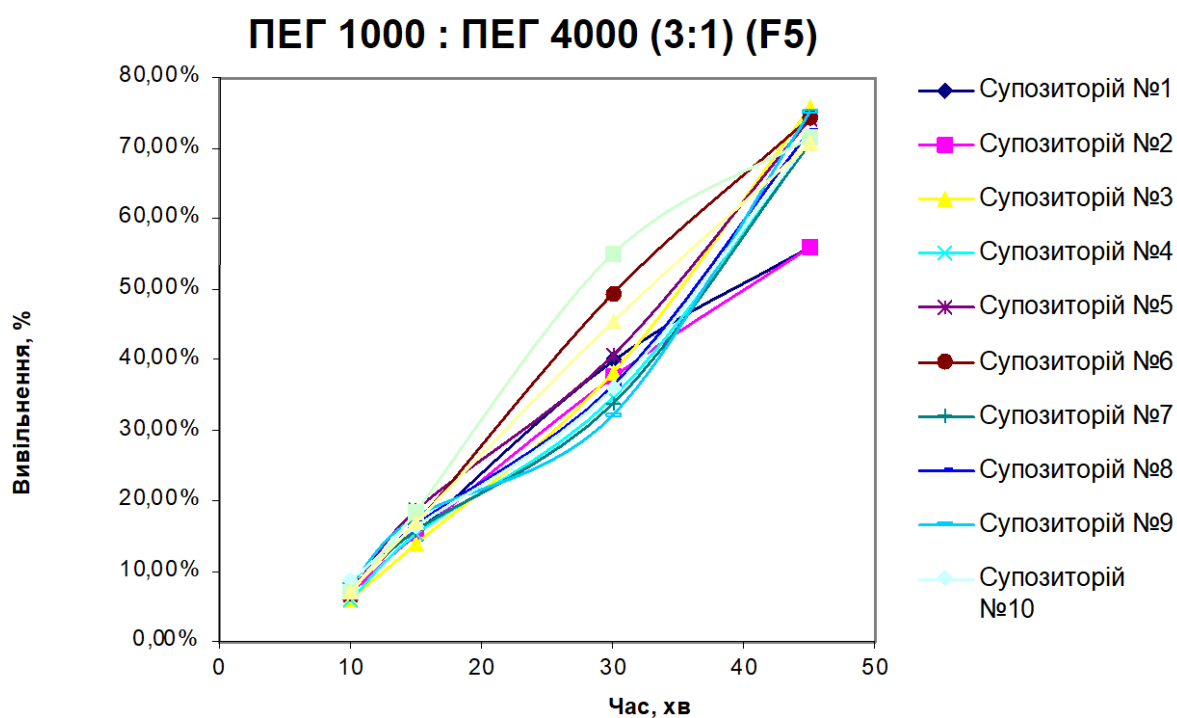


Рис. 3.6. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F5.

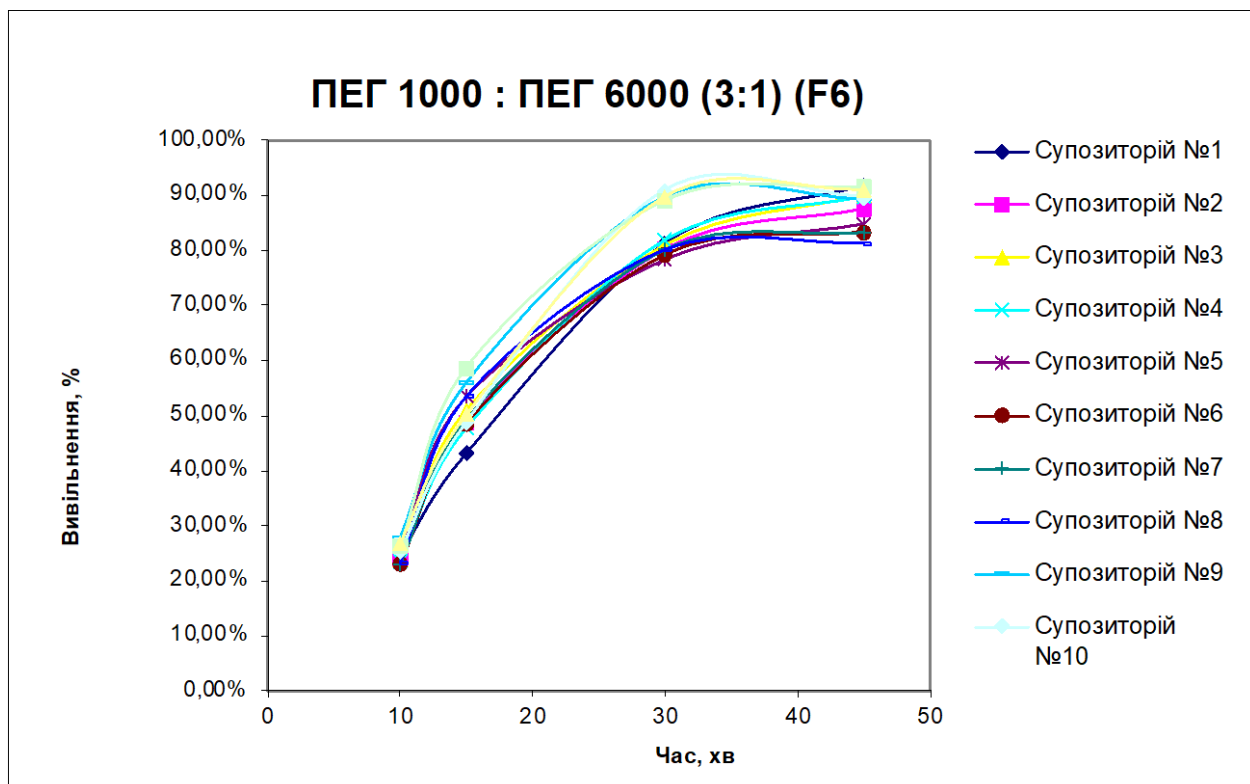


Рис. 3.7. Профілі вивільнення рослинних екстрактів із супозиторної основи F6.

Значення оптичного поглинання при  $450 \pm 2$  нм забезпечували чіткі індикатори швидкості вивільнення каротиноїдів. Вищі значення поглинання відповідали більш високим концентраціям розчинених активних речовин, що свідчить про більш ефективне вивільнення з супозиторної основи. Відносне стандартне відхилення середнього значення для кожного контрольного часу було меншим за 20% на першій контрольній точці та не перевищувало 10% з другої до останньої точки контролю. Жодне з випробувань не потрапило в межі статистичних похибок. Однак для деяких точок відбору проб відносне стандартне відхилення наближалось до критичного значення.

Для супозиторіїв на основі масла какао це значення становило 5,38% у першій точці контролю (10 хв), 8,38% на 15 хв вивільнення, 1,51% та 1,98% на 30 хв та 45 хв, відповідно.

Для супозиторіїв, виготовлених на основі F2 (Suppocire® AML) значення відносного стандартного відхилення для 12 одиниць продукту становило 2,70% у першій точці контролю (10 хв), 9,15% на 15 хв вивільнення, 5,42% на 30 хв та 1,10% на 45 хв.

Для супозиторіїв, виготовлених на основі F3 (Witepsol® H15) значення відносного стандартного відхилення для 12 одиниць продукту становило 0,98% у першій точці контролю (10 хв), 4,85% на 15 хв вивільнення, 3,92% на 30 хв та 5,53% на 45 хв.

Для супозиторіїв на основі ПЕГ 1000 відносне стандартне відхилення значень кількісного вмісту каротиноїдів, які вивільнились в середовище розчинення становило 2,48% на 10 хв, 9,70% на 15 хв вивільнення, 3,78% та 2,57% на 30 хв та 45 хв, відповідно.

Відносне стандартне відхилення значень кількісного вмісту каротиноїдів для супозиторіїв на гідрофільній основі ПЕГ 1000 : ПЕГ 4000 (3:1) - F5 - становило 0,79%, 1,41%, 6,83% та 6,73 % на точках відбору 10 хв, 15 хв, 30 хв та 45 хв, відповідно.

Відносне стандартне відхилення значень кількісного вмісту каротиноїдів для супозиторіїв на основі F5 - ПЕГ 1000 : ПЕГ 6000 (3:1) - - становило 1,64%, 4,12%, 4,83% та 3,63 % на точках відбору 10 хв, 15 хв, 30 хв та 45 хв, відповідно.

Як видно з наведених профілів розчинення та значень відносного стандартного відхилення навіть при однаковій рецептурі можуть спостерігатися незначні відмінності у розподілі активних інгредієнтів та допоміжних речовин, що призводить до варіацій у профілях вивільнення. Крім того, невеликі варіації у відборі проб та аналізі можуть викликати відмінності у кривих, особливо якщо процес не повністю стандартизований. Зразки відбиралися вручну з проточної комірки для розчинення, що також могло призвести до відхилень у вимірюваннях.

Для визначення порядку кінетики вивільнення каротиноїдів із супозиторіїв з використання різних супозиторних основ, були побудовані лінійні залежності для моделей нульового порядку, першого порядку, Хігучі, Корсмейєра-Пеппаса та Хіксона-Кроуелла. Модель із найвищим коефіцієнтом детермінації ( $R^2$ ) вважалась найбільш відповідною для опису кінетики вивільнення каротиноїдів із цієї рецептури супозиторної основи (табл. 3.5.).

Таблиця 3.5

Підсумок результатів дослідження вмісту вивільнення каротиноїдів із супозиторіїв з різними основами та моделювання кінетики вивільнення

Показник	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Кількісний вміст каротиноїдів, % (середній відсоток вивільнення після 45 хв експерименту)	99.95	79.22	93.42	94.62	69.77	87.85
Кінетика моделі нульового порядку $R^2$	0.6463	0.8716	0.9549	0.8407	0.9799	0.8955
Кінетика моделі першого порядку $R^2$	0.9862	0.9726	0.8128	0.9083	0.9261	0.9445
Кінетика моделі Хігучі $R^2$	0.8941	0.9761	0.7439	0.8708	0.8034	0.9314
Кінетика моделі Корсмейєра-Пеппаса $R^2$	0.9661	0.9521	0.5832	0.8141	0.6521	0.8722
Кінетика моделі Хіксона-Кроуелла $R^2$	0.8962	0.9467	0.8705	0.8979	0.9485	0.9363

Дослідження показало, що швидкість вивільнення каротиноїдів змінюється залежно від основи супозиторіїв, що відображає здатність основи взаємодіяти з рослинними екстрактами та вивільняти їх у середовище для розчинення. Як видно з рисунків 3.1 – 3.6, із супозиторіїв на основі ПЕГ 1000 (F4) у розчин за 30 хвилин переходило близько 95% ліпофільних компонентів, за винятком комбінацій з іншими високомолекулярними ПЕГ (F5 та F6), які вивільнювали 40-50% ліпофільних компонентів. Значна розбіжність результатів для композиції F4 можлива через погану змішуваність ліпофільних речовин і гідрофільної основи. З супозиторіїв на основі Witepsol® H15 (F3) і Suppocire® AML (F2) - близько 60% за 30 хвилин, але вивільнення більш лінійне і тривале.

Кінетика Хігучі, що спостерігається в супозиторіях на основі Suppocire® AML (F2), описує вивільнення активного компонента з основи, де цей процес контролюється дифузією. Це означає, що рослинний екстракт розподіляється в основі і вивільняється, коли рідина (наприклад, ректальна) проникає в супозиторій. Основа Suppocire® AML (F2) може бути хорошим вибором для тих інгредієнтів, які потребують контрольованого та повільного



вивільнення. Це особливо важливо для виробів, які повинні мати тривалий ефект і підтримувати постійний рівень речовини в місці дії. Однак супозиторії на основі Suppocire® AML (F2) також дали значну похибку в результатах (RSD 9,15% для значень 12 супозиторіїв у точці відбору через 15 хв), тому цю основу було відхилено для подальшої розробки.

Супозиторії на основі Witepsol® H15 (F3) мають кінетику нульового порядку. Це може бути пов'язано зі специфікою вивільнення рослинних екстрактів з основи супозиторія, який виділяється з постійною швидкістю. Результати експерименту показують, що підібрана кількість ліпофільних екстрактів у зразках на основі Witepsol® H15 (F3) забезпечує повне та тривале вивільнення ліпофільних компонентів, що також дозволяє підтримувати їх ефективну концентрацію в товстому кишечнику протягом визначеного часу. Крім того, саме для цієї формули спостерігалися найменші відхилення значень (RSD 0,98%-5,53%).

Супозиторії на основі масла какао (F1) занадто швидко плавилися і, відповідно, повністю, але з небажаною швидкістю вивільняли ліпофільні речовини. Однак ця основа підходить для випадків, коли вивільнення має бути швидким і залежним від концентрації. Це може бути корисно, коли необхідний швидкий початок терапевтичної дії виробу.

Із отриманих даних профілю вивільнення рослинних екстрактів було вибрано Witepsol® H15 (F3) як найбільш підходящу основу для супозиторіїв із простатопротекторними властивостями.

### **3.4.2. Мікробіологічна стандартизація та вивчення антимікробної активності медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Згідно з вимогами Європейської Фармакопеї (ЄФ), розділ 5.1.4, наявність певних мікроорганізмів у нестерильних препаратах може знижувати або навіть інактивувати терапевтичну активність продукту, а також негативно впливати на здоров'я пацієнта. Обрані за результатами попередніх фізико-

хімічних досліджень супозиторії на основі Witepsol® H15 були вивчені щодо мікробіологічних показників та ефективності антимікробної консервуючої дії (розділи 2.6.12 та 2.6.13 ЄФ).

Критерії прийнятності для досліджуваного медичного виробу із рослинними екстрактами були обрані відповідно до розділу ЄФ, ДФУ 5.1.4 - загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), також, додатково до вимог ЄФ, ДФУ, були досліджена чистота на специфічні види мікроорганізми, а результати наведені табл. 3.6. Критерії прийнятності базуються на індивідуальних результатах або на середньому підрахунку повторів, якщо виконується підрахунок повторів (наприклад, методи прямого посіву).

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що ефективність антимікробної консервуючої дії на бактерії та гриби супозиторіїв з ліпофільними сполуками відповідають вимогам чинних видань ЄФ та ДФУ (критерій «А»).

Мікробіологічні випробування підтвердили, що значення ТАМС і ТУМС були в допустимих межах, забезпечуючи мікробіологічну чистоту супозиторіїв. Це має вирішальне значення для безпеки пацієнтів, оскільки мінімізує ризик занесення патогенів в організм під час лікування.

Таблиця 3.6

Результати дослідження мікробіологічних показників рослинних супозиторіїв на основі Witepsol® H15

Показник	Мікробне навантаження	Критерії прийнятності	Первинний посів Log	2 день	7 день	14 день	28 день
ТАМС (КУО/г)	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	-	-	-	8	25
ТУМС (КУО/г)	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>	-	-	-	-	6
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 1	5.0*10 <sup>5</sup>	3.2*10 <sup>4</sup>	1.1*10 <sup>2</sup>	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 1 г	5.0*10 <sup>5</sup>	4.8*10 <sup>4</sup>	2.3*10 <sup>3</sup>	6.2*10 <sup>2</sup>	-
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 1 г	5.0*10 <sup>5</sup>	4.6*10 <sup>4</sup>	5.0*10 <sup>3</sup>	2.0*10 <sup>2</sup>	-
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 1 г	5.0*10 <sup>5</sup>	7.5*10 <sup>4</sup>	1.7*10 <sup>2</sup>	-	-
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 14028	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 10 г	5.0*10 <sup>5</sup>	5.9*10 <sup>3</sup>	1.1*10 <sup>2</sup>	-	-
<i>E. coli</i> ATCC 8739	5.5*10 <sup>5</sup>	Відсутність в 1 г	5.0*10 <sup>5</sup>	1.1*10 <sup>3</sup>	0.5*10 <sup>2</sup>	-	-

Примітка: “-” – дослідження не проводились.

### 3.4.3. Розробка специфікації та методів контролю якості медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями

Розробка специфікації для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями включала встановлення параметрів, що гарантують якість, безпеку та ефективність продукту. Основні контрольні показники, які визначаються у проєкті специфікації зазначені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Специфікація на медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями

Показник	Нормування	Методи випробувань
Зовнішній вигляд	Однорідні супозиторії жовто-зеленого кольору, торпедоподібної форми, зі специфічним запахом	Візуально
Ідентифікація: - жирні кислоти, лігустиліди  - фарадіоли	На хроматограмі досліджуваного розчину на рівні інтенсивної синьо-фіолетової зони розчину порівняння 2 виявляється інтенсивна синьо-фіолетова зона  У середній третині хроматограми досліджуваного розчину виявляються 2 інтенсивні синьо-фіолетові зони на рівні 2 інтенсивних синьо-фіолетових зон розчину порівняння	ТШХ (ЄФ, ДФУ, 2.2.27)  ТШХ (ЄФ, ДФУ, 2.2.27)
- каротиноїди	Максимуми поглинання: за довжини хвилі $452 \pm 2$ нм	УФ (ЄФ, ДФУ, 2.2.25)
Середня маса	1750.0-2250.0 мг (2000 мг $\pm$ 5 %)	ЄФ, ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Не більше ніж 2 індивідуальні маси супозиторіїв відхиляються від середньої маси більш ніж на 5 %. Жоден супозиторій не відхиляється більш ніж на 10 %	ЄФ, ДФУ, 2.9.5

Продовження Таблиці 3.7.

Показник	Нормування	Методи випробувань
Мікробіологічна чистота	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г ТУМС $\leq 10^2$ КУО/г Відсутність толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1г Відсутність <i>S. aureus</i> в 1г Відсутність <i>P. aeruginosa</i> в 1 г	ЄФ, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення: - каротиноїди	Вміст суми каротиноїдів (X) в одному супозиторії в перерахунку на $\beta$ -каротин має бути не менше 0,2 мг %	УФ (ЄФ, ДФУ. 2.2.25)

Проект методів контролю якості розроблявся на основі специфікації, а також відповідно до рекомендацій діючих видань ЄФ та ДФУ.

#### 1. Зовнішній вигляд

Визначення проводяться шляхом візуального огляду. Однорідні супозиторії жовто-зеленого кольору, торпедоподібної форми, зі специфічним запахом.

#### 2. Ідентифікація

##### 2.1. Ідентифікація жирних кислот, лігустилідів

Випробування проводяться методом тонкошарової хроматографії у відповідності до рекомендацій ЄФ, ДФУ, 2.2.27.

*Випробовуваний розчин.* До 1 супозиторію додають 30 мл метанолу *P*, обробляють ультразвуком протягом 15 хв за температури 40° С, охолоджують, фільтрують.

*Розчин порівняння 1.* 15 мг стандартного зразку стандартизованого CO<sub>2</sub> екстракту любистку розчиняють в 10 мл метанолу *P*.

*Розчин порівняння 2.* 50 мг стандартного зразку стандартизованого ліпідно-стерольного екстракту плодів карликової пальми *Saw palmetto* розчиняють в 10 мл метанолу *P*.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю *F<sub>254</sub>* *P*.

*Рухома фаза:* :гексан *P* – етилацетат *P* (1:1).

*Нанесення:* 5 мкл, смугами 8 мм.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 9 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення А:* переглядають в УФ світлі за довжини хвилі 365 нм.

*Результати А:* на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється виразна блакитна флуоресціюючої зона на рівні виразної блакитної флуоресціюючої зони на розчину порівняння 1.

*Виявлення Б:* обробляють анісового альдегіду розчином Р, нагрівають за температури 100°C протягом 5 хв і переглядають за при денному світлі.

*Результати Б:* на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється інтенсивна сине-фіолетова зона на рівні інтенсивної сине-фіолетової зони розчину порівняння 2.

## 2.2. Ідентифікація фарадіолів.

Випробування проводяться методом тонкошарової хроматографії у відповідності до рекомендацій ЄФ, ДФУ, 2.2.27.

*Випробовуваний розчин.* До 1 супозиторію додають 30 мл метанолу Р, обробляють ультразвуком протягом 15 хв при температурі 40° С, охолоджують, фільтрують.

*Розчин порівняння.* 15 мг стандартного зразку стандартизованого СО<sub>2</sub> екстракту нагідок лікарських розчиняють в 10 мл метанолу Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю F<sub>254</sub> Р.

*Рухома фаза:* :гексан Р – етилацетат Р (4:1).

*Нанесення:* 5 мкл, смугами 8 мм.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 9 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* обробляють анісового альдегіду розчином Р, нагрівають за температури 100 °С протягом 5 хв і переглядають при денному світлі.

*Результати:* в середній треті хроматограми випробовуваного розчину виявляються 2 інтенсивні синьо-фіолетові зони на рівні 2-х інтенсивних синьо-фіолетових зон розчину порівняння.

### 2.3. Ідентифікація каротиноїдів.

Випробування проводяться методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях у відповідності до рекомендацій ДФУ, ЄФ, 2.2.25.

*Випробовуваний розчин.* 1 супозиторій поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють при перемішуванні в 25 мл *гексану Р*, доводять об'єм розчину *гексаном Р* до мітки. 5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину *гексаном Р* до мітки.

*Спектральна область:* від 380 нм до 500 нм.

*Абсорбційні максимуми:* за довжин хвиль  $450 \pm 2$ .

### 3. Середня маса та однорідність маси.

Визначення проводяться у відповідності до рекомендацій ДФУ, ЄФ, 2.9.5.

Зважують індивідуально 20 навмання взятих одиниць і визначають їх середню масу.

Не більше ніж 2 індивідуальних мас можуть відхилятися від середньої маси більш ніж на 5 % і жодна не відхиляється більш ніж на 10 %.

### 4. Мікробіологічна чистота.

Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загальна кількість дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), відсутність толерантних до жовчі грамнегативних бактерій, *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г визначають відповідно до процедури, описаної в ДФУ, ЄФ, 2.6.12, 5.1.4, і перевіряють відповідно до ДФУ, ЄФ, 2.6.13.

### 5. Кількісне визначення. Каротиноїди.

Випробування проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях у відповідності до рекомендацій ДФУ, ЄФ, 2.2.25.

*Випробовуваний розчин.* 1 супозиторій (точна вага) поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють при перемішуванні в 25 мл *гексану Р*, доводять об'єм розчину *гексаном Р* до мітки. 2,5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину *гексаном Р* до мітки.

*Компенсаційний розчин.* Гексан *Р*.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 450 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми каротиноїдів (мг%) у 1 супозиторії, у перерахунку на β-каротин, в мг% обчислюють за формулою:

$$X_{\text{мг}\%} = \frac{A \times b \times 2500}{2773 \times m}$$

де

*A* – оптична густина випробовуваного розчину;

*m* – маса 1 супозиторію, у грамах;

*b* – середня маса супозиторіїв, у грамах.

2773 – питомий показник поглинання  $E^{1\%}_{1\text{см}}$  β-каротину при довжині хвилі 450 нм.

Вміст суми каротиноїдів ( $X_{\text{мг}\%}$ ) в 1 супозиторії в перерахунку на β-каротин має бути не менше 0,2 мг %.

### Висновки до розділу 3

1. Було розроблено дизайн медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями. У роботі детально розглянуто та обґрунтовано вибір рослинних екстрактів та їх оптимальну



кількість для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Як основні рослинні інгредієнти обрано CO<sub>2</sub> екстракти плодів *Saw Palmetto* (150 мг), кореня *Levisticum officinale* (50 мг) та квіток *Calendula officinalis* (50 мг) через їх виражені протизапальні та терапевтичні властивості. Witepsol® H15 було визначено як оптимальну основу, яка забезпечує сприятливі фізико-хімічні властивості та кращий профіль вивільнення активних рослинних інгредієнтів порівняно з іншими протестованими основами. Отримані супозиторії відповідають ключовим вимогам якості та продемонстрували значний потенціал у забезпеченні терапевтичної ефективності.

2. Визначено основні етапи технологічного процесу та контрольні точки технологічного процесу, які є критичними для забезпечення якості кінцевого продукту. Дотримання цих етапів і контрольних точок сприяє виробництву високоякісних ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями, що відповідають вимогам безпеки та ефективності.

3. Отримані зразки продемонстрували задовільні органолептичні характеристики, час плавлення, розм'якшення та розпадання, що знаходяться у межах необхідного діапазону, забезпечуючи відповідність стандартам Європейської Фармакопеї. Обрана рецептура за дослідженнями показників ТАМС і ТУМС мікробіологічної чистоти, була в допустимих межах, що підтверджує придатність супозиторіїв для використання.

4. Розроблено проєкт специфікації та методів контролю якості, що включає оцінку за показниками зовнішнього вигляду, ідентифікації, середньої маси, однорідності маси, мікробіологічної чистоти та кількісного визначення активних компонентів. Це дозволяє забезпечити високу якість та безпеку ректальних супозиторіїв з простатопротекторними властивостями.

## **РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ, АНАЛІЗ РИЗИКІВ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

### **4.1. Біологічне оцінювання медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями**

Для визначення програми біологічного оцінювання було використано рекомендації стандарту ISO 10993-1:2018 [88]. Медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв був класифікований для проведення біологічного оцінювання за наступними критеріями:

- група виробів: вироби поверхневого контакту;
- вид контакту: слизові оболонки;
- тривалість контакту: від 24 годин до 30 діб.

При визначенні програми також брався до уваги добре вивчений профіль безпечності речовин, що входять до складу медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв. Відповідно до визначеної класифікації та рекомендацій стандарту ISO 10993-1:2018 [88], до програми біологічних випробувань були включені для оцінки наступні показники:

- цитотоксичність (цитотоксична концентрація (CC<sub>50</sub>));
- сенсibiliзуюча дія;
- шкірноподразнювальна дія.

Медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв з ліпофільними екстрактами плодів карликової пальми, коренів любистку лікарського та квіток нагідок лікарських на основі Witepsol® H15 отримав умовну назву «Правенор».

#### 4.1.1. Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв

Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) проводилось із використанням культури клітин Vero (рис. 4.1) (перещеплювана культура клітин нирки зеленої мавпи), яка була отримана з клітинного банку ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (Київ, Україна).

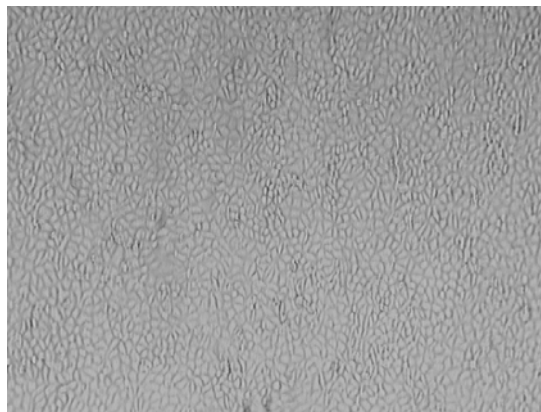


Рис. 4.1. Культура клітин Vero, які були використані в експерименті (збільшення  $\times 10$ )

Досліджуваний медичний виріб розчинили в суміші 6 мл ефіру та фізіологічного розчину в співвідношенні 1:1 (об/об) та помістили в центрифужні пробірки. У закритій пробірці витримували медичний виріб протягом 1 години до повного розчинення. Після цього збирали нижню фазу в іншу пробірку, яку витримували відкритою протягом 30 хв. для вивільнення ефіру. Отриманий екстракт (рН 6,8-7,2) був використаний для біологічного оцінювання виробів. В цьому екстракті була розрахована концентрація активних компонентів для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Правенор» становила – 50 мг/мл екстракту ягід карликової пальми (*Saw Palmetto*), 16,67 мг/мл екстракту коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*), 16,67 мг/мл екстракту квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*).

Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) проводили за допомогою спостереження за морфологічними змінами у дослідних та

контрольних культурах з метою встановлення наявності або відсутності цитопатогенної дії (ЦПД), а також за допомогою другого методу - МТТ-тесту (MTT assay).

#### **4.1.1.1. Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв за цитопатогенної дії**

Для визначення CC<sub>50</sub> медичного виробу використовували не менше десяти рядів комірок в планшетах з культурою клітин для кожного розведення препарату в поживному середовищі. Планшети з культурою клітин інкубували при 37 °C з в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 діб. Щодня проводили спостереження дослідних та контрольних культур з метою встановлення наявності або відсутності ЦПД.

Ступінь ЦПД визначали за зміною морфології клітин (округлення, зморщування клітин, відторгнення від поверхні комірок дегенеративно змінених за наступною системою оцінювання:

«-» – повна відсутність дегенерації клітин;

“+” – уражено не більше 25% (захист клітин моношару від антивірусного препарату на 75%);

“++” – уражено не більше 50% клітинного моношару;

“+++” – уражено не більше 75% клітинного моношару;

“++++” – повна дегенерація клітинного моношару.

За CC<sub>50</sub> медичного виробу приймали його найбільшу кількість, яка не викликала дегенерацію 50% клітин. За контроль приймали моношар клітин без додавання екстракту медичних виробів.

Результати досліджень представлено у табл. 4.1.

Медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв при дослідженні цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) на культурі клітин Vero виявився цілком нетоксичним.

Таблиця 4.1

Результати дослідження цитотоксичної концентрації виробу на культурі клітин Vero за ЦПД

Розведення	Кількість лунок в яких визначалось ЦПД/ Загальна кількість лунок у досліді
1:10	0/10
1:20	0/10
1:40	0/10
1:80	0/10
1:160	0/10
1:320	0/10
1:640	0/10
1:1280	0/10
CC <sub>50</sub>	не токсичні

#### 4.1.1.2. Визначення цитотоксичної концентрації (CC<sub>50</sub>) медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв за МТТ-тестом

Відсоток інгібування життєдіяльності клітин під дією досліджуваного виробу визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм за оптичною густиною досліджуваних зразків в порівнянні з контролем клітин (КК), який приймали за 100%. Для зручності оцінки отриманих результатів цитотоксичності CC<sub>50</sub> на основі МТТ-тесту на відповідному графіку (рис. 4.2) позначали значення, що відповідало половині від КК (КК 50%).

За результатами МТТ-тесту медичний виріб виріб у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Правенор» не виявив токсичної дії, що демонструють отримані значення оптичної густини для випробовуваного продукту у порівнянні із оптичною густиною для контролю культури клітин (рис. 4.2).

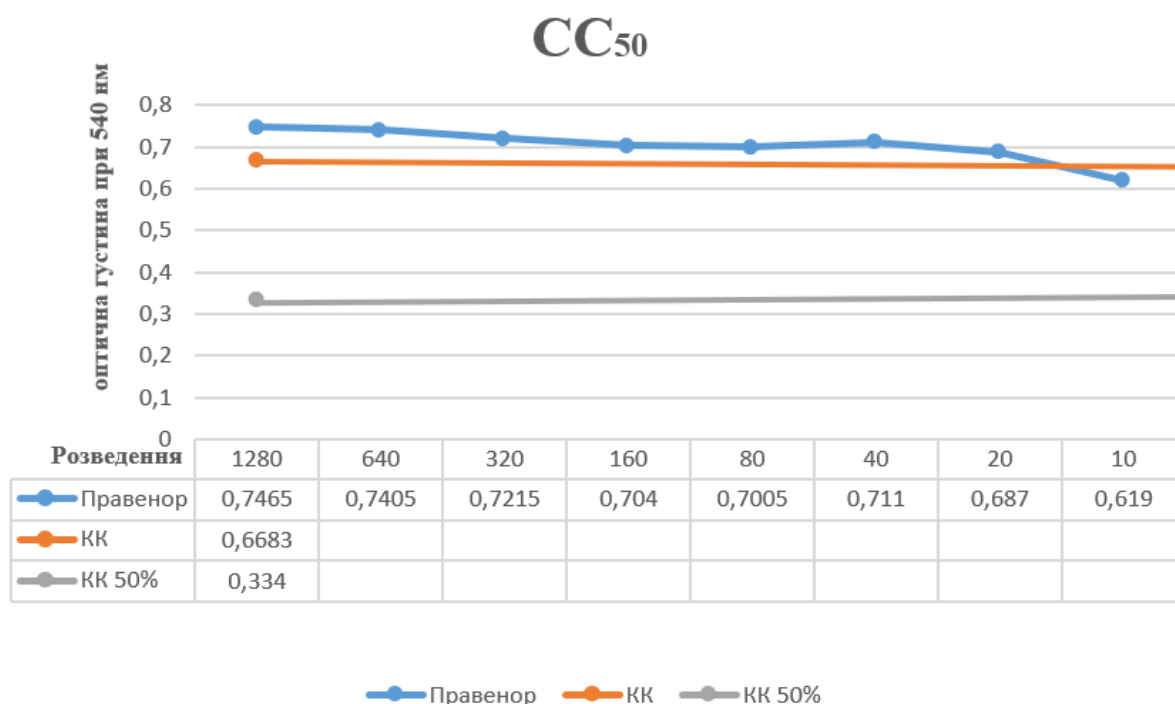


Рис. 4.2. Результати дослідження цитотоксичної концентрації виробу на культурі клітин Vero на основі МТТ-тесту

Виходячи із отриманих результатів, за обома методами, можна зробити висновок, що  $CC_{50}$  для даного медичного виробу перевищує 50 мг/мл для екстракту ягід карликової пальми (*Saw Palmetto*), 16,67 мг/мл для екстракту коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*), 16,67 мг/мл для екстракту квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*).

#### 4.1.2. Дослідження сенсibiliзуючої та шкірноподрознюючої дії медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв

Дослідження сенсibiliзуючої та шкірноподрознюючої дії медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Правенор» проводилося за рекомендаціями стандарту ISO 10993-10 [92].

У дослідженні використовували нелінійних лабораторних морських свинок (мурчаків), самців, віком 3-4 місяці вагою 300-400 г. Поводження із тваринами відповідало вимогам міжнародного стандарту ISO 10993-2 [221].

Всі роботи з тваринами проводились у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції про

захист хребетних тварин, а також Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (8<sup>th</sup> edition). Після закінчення експерименту тварин виводили із дослідження гуманним методом за умови нанесення мінімальних фізичних та психологічних страждань.

Тваринам вистригали ділянки шкіри на спині розміром 2×3 см та наносили розплавлені супозиторії безпосередньо на шкіру, після чого фіксували марлевою пов'язкою і залишали на 4 год. Далі велося спостереження на наявність еритеми та едеми протязі 12, 24, 48, 72 годин після зняття пов'язки. Проводилася фотофіксація результатів дослідження. Кожна дослідна група містила 6 тварин.

Спостереження були зафіксовані на фотографіях (рис. 4.3).



А – мурчак з ділянкою шкіри,  
що з оброблена розробленим медичним  
виробом



Б – ділянка шкіри мурчака після  
випробування розробленого медичного  
виробу



В – контрольний мурчак  
без використання медичного виробу

Рис. 4.3. Результати дослідження сенсibiliзуючої та  
шкірноподрозднюючої дії виробу

Спостереження за дослідними тваринами показало, що медичний виріб не спричиняє жодного подразнення на шкірі і є безпечним для використання у обраній концентрації.



#### **4.2. Клінічне оцінювання медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв**

Для того, щоб відповідати критеріям Технічного регламенту щодо медичних виробів [22] та Regulation (EU) 2017/745 [20], медичні вироби повинні розроблятися та виготовлятися в такий спосіб, щоб у разі їх застосування за призначенням у відповідних умовах вони не спричиняли виникнення ризику для клінічного стану або безпеки споживачів, а також для здоров'я і безпеки користувачів або інших осіб, за умови, що будь-які потенційні ризики, які можуть бути пов'язані із застосуванням таких медичних виробів за їх призначенням, є допустимими порівняно з корисною дією для споживачів і поєднуються з високим рівнем захисту здоров'я та безпеки, потрібно підтвердження відповідності медичного виробу вимогам щодо характеристик та експлуатаційних показників, за нормальних умов використання цього медичного виробу, а також оцінювання побічних ефектів і прийнятності співвідношення користі/ризиків, які повинні ґрунтуватися на клінічних даних.

Оцінювання клінічних даних (далі - клінічне оцінювання) проводиться за визначеною і методологічно обґрунтованою процедурою, що ґрунтується на:

1) оцінці сучасних наукових даних щодо безпеки, експлуатаційних показників, конструкційних характеристик і застосування медичного виробу за призначенням, якщо:

можливо продемонструвати еквівалентність медичного виробу іншому медичному виробу, до якого відносяться такі дані;

дані демонструють відповідність медичного виробу відповідним встановленим вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів;

2) оцінці результатів всіх клінічних досліджень;

3) оцінці об'єднаних клінічних даних, зазначених у 1 і 2.

Аналіз літературних даних проводився для оцінки літературних даних і формуванню доказової бази по відношенню рівнів клінічної результативності та безпеки медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Правенор».

Для оцінки клінічної ефективності та безпеки використано огляд літератури на основі баз даних PubMed, MEDLINE, Web of Science та Scopus.

Критичний аналіз літературних даних проводився для оцінки достатності літературних даних і формуванню доказової бази по відношенню рівнів клінічної результативності та безпеки медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв.

#### **4.2.1. Оцінка клінічної ефективності фітокомпозиції медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв**

Медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв пропонується до застосування як гігієнічно-профілактичний засіб при: хронічному простатиті різного генезу; для профілактики розвитку та загострення хронічного простатиту при наявності факторів ризику (паління, зловживання алкоголем, стрес, гіподинамія, нерегулярне і безладне статеве життя, інфекції, що передаються статевим шляхом, і хронічні захворювання інших органів в анамнезі, вік старше 40 років); доброякісній гіперплазії передміхурової залози, ускладнень після операцій на передміхуровій залозі, вікових порушень функції передміхурової залози [222].

Функціональні властивості комбінації екстрактів пальми карликової, коренів любистку лікарського та квітів календули лікарської обумовлені жирними кислотами, що входять до його складу та їх похідними (карликова пальма), ефірними оліями, флавоноїдами (любисток, календула), фенольними кислотами, фталідами, гіркотою (любисток).

Механізм протизапальної та антиексудативної дії комбінація екстрактів пальми карликової, коренів любистку лікарського та квітів календули лікарської обумовлений інгібуванням синтезу простагландинів

жирнокислотою фракцією екстракту ягід карликової пальми, що призводить до зменшення проникності стінок судин та набряку тканин передміхурової залози. Крім того, протизапальні властивості обумовлені флавоноїдами квітів календули за рахунок покращення епітелізації та підвищення місцевих захисних механізмів [223].

Антимікробна (у тому числі антигрибкова та противірусна) дія препарату обумовлена ефірними оліями любистка та календули. Ефірні олії руйнують цитоплазматичну мембрану бактерій та зменшують активність аеробного дихання, що призводить до зменшення виділення енергії, необхідної для синтезу різних органічних сполук. Ефірні олії також розширюють судини, що збільшує їхнє кровопостачання. Флавоноїди календули лікарської здатні зв'язуватися з білками клітинної стінки та руйнувати клітинні мембрани бактерій.

Перевагою застосування комбінації екстрактів пальми карликової, коренів любистку лікарського та квітів календули лікарської є також поєднання протимікробного та протизапального ефектів, особливо цінним при хронічних процесах у статевій сфері чоловіків. Крім того, виділення сульфатованих органічних кислот та їх глюкуронідованих метаболітів, які сульфатуються, із сечею призводить до зміни її кислотності, що протидіє зростанню бактерій [224, 225, 226, 227].

Спазмолітичний (антихолінергічний) ефект зумовлений флавоноїдною складовою. Його також забезпечують фталіди любистка: бутиліденфталід та лігастилід. Деякі фталіди екстракту коренів любистка лікарського (наприклад, седанолід, сенкіунолід) виявляють антиоксидантний ефект, сприяють захисту органів від пошкодження вільними радикалами.

Антиандрогенна дія досліджуваних супозиторіїв обумовлена здатністю складових екстракту карликової пальми пригнічувати активність ключових ферментів, що відіграють важливу роль у патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози [228].

Антитоксична, гіпосенсибілізуюча, антимітотична, антимутагенна та репаративна дія екстракту квіток календули лікарської забезпечує органотропний вплив на передміхурову залозу, а також викликає простатопротекторний ефект та стимуляцію м'язового тону сечового міхура.

#### **4.2.1.1. Оцінка клінічної ефективності екстракту ягід карликової пальми (*Saw palmetto*)**

*Saw palmetto* є унікальним фітотерапевтичним агентом, ефективність якого була перевірена у багатьох дослідженнях з використанням препаратів на його основі пацієнтами з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічним простатитом.

Найбільший мета аналіз, що стосується *Saw palmetto*, опублікований на сьогодні, показав, що використання цього агента достовірно покращує симптоми сечовипускання та підвищує швидкість сечовипускання в середньому на 1,93 мл/с порівняно з плацебо [229].

Встановлено, що екстракт *Saw palmetto*, і фінастерид знижували симптоми аденоми простати за Міжнародною шкалою симптомів хвороб простати (International Prostate Symptom Score (IPSS)) [15], покращували якість життя і підвищували пікову швидкість сечовипускання еквівалентно один одному. Однак пацієнти, що приймають *Serenoa repens* відзначали покращення лібідо та потенції. Дослідження продемонстрували, що *Saw palmetto* та тамсулозин (альфа-адреноблокатор) однаково покращували IPSS та пікову швидкість сечовипускання при 12-місячній терапії симптомів нижніх статевих шляхів у пацієнтів з ДГПЗ. Обидва компоненти добре переносилися, однак у групі тамсулозину досить часто зустрічалися порушення еякуляції [8].

Внаслідок того, що фітотерапія пов'язана з мінімальною кількістю побічних ефектів, її роль у профілактиці прогресування ДГПЗ ретельно вивчалася. В останньому проспективному дослідженні за участю чоловіків із помірними симптомами обструкції сечового міхура (IPSS<8) екстракт

*Saw palmetto* виявив багатообіцяючі результати протягом 24 місячного періоду. Порівняно з контрольною групою рівень клінічного прогресування (мається на увазі прогресування симптомів та/або випадки гострої затримки сечі (ГЗМ)), був значно нижчим наприкінці дослідження (16% порівняно з 22%,  $p=0,03$ ). Достовірне покращення IPSS, якості життя та пікової швидкості сечовипускання також були продемонстровані у групі, яка отримує *Saw palmetto*.

Декілька сучасних досліджень показали антипроліферативну та проапоптозну дію екстрактів карликової пальми, що тісно пов'язані з протизапальною відповіддю клітин ДГПЗ. Інтерлейкін-опосередковане зростання клітин ДГПЗ, як виявилось, змінюється під дією екстракту *Saw palmetto* [230, 231].

Запальний процес може порушувати тонкий баланс між зростанням та загибеллю клітин, що посилює проліферацію та зменшує апоптоз. Однак в експериментах *in vitro* було встановлено перехресне вирівнювання всіх цих процесів під дією екстракту, що досліджувався. Також мікроматричний аналіз показав регуляцію множинних металопротеїнів у клітинах ДГПЗ, на які впливав екстракт *Saw palmetto*. Це є важливим відкриттям, оскільки вважається, що металопротеїни пов'язані з регуляцією багатьох клітинних процесів, що включають експресію генів, апоптоз, проліферацію, диференціювання та запалення [232].

Відомий антианδροгенний механізм дії екстракту плодів карликової пальми за рахунок пригнічення  $5\alpha$ -редуктази з подальшим зниженням продукції дигідротестостерону, що призводить до зниження проліферації клітин ацинусів передміхурової залози [233].

Американські дослідники довели, що екстракт плодів карликової пальми має стійкий терапевтичний ефект щодо симптомів нижніх статевих шляхів при ХП при тривалому безперервному застосуванні [234].

Результати метааналізу 12 досліджень показали, що на фоні прийому екстракту плодів карликової пальми рівень ніктурії знизився на 25% порівняно з плацебо [235].

Екстракт плодів карликової пальми (інша назва пальма сабаль) має виражений антиоксидантний ефект за рахунок пригнічення експресії генів прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінів (IL-1 $\beta$  та IL-6) та факторів росту: фібробластів (FGF) та ендотелію) [236]. Також автори зафіксували, що антиоксидантні властивості екстракту посилюються за рахунок протизапальної дії, оскільки він здатний інгібувати продукцію метаболітів 5-ліпооксигенази та лейкотрієнів [236].

Сучасні дослідження демонструють, що екстракт плодів карликової пальми (пальми сабаль) містить унікальний комплекс жирних кислот, здатних підтримувати та стимулювати чоловічу репродуктивну систему (табл. 4.2) [233, 237, 238].

Таблиця 4.2

Вміст фітостеринів і жирних кислот в екстракті плодів карликової пальми

Назва компоненту	Вид жирної кислоти	Механізм дії
Капринова кислота	Насичена жирна кислота	Антиоксидантна та протизапальна активність; пригнічує продукцію активних форм кисню і радикала оксиду азоту, транскрипційну активність ядерного фактора (NF-κB) і активності циклооксигенази (COX-2), а також запобігає експресії генів хемотаксису моноцитів
Лауринова кислота	Насичена жирна кислоти	Антиоксидантний і протизапальний ефект, здатність пригнічувати фермент COX-2
Каприлова кислота	Насичена жирна кислота	Володіє антиоксидантною дією, а також пригнічує вироблення хемокіну IL-8
Лінолева кислота	Ненасичені жирні кислоти	Антиоксидантна активність: зменшує експресію генів фактора NF-κB і вироблення iNOS, вільних радикалів; протизапальна активність – пригнічує фермент COX-2
Міристинова кислота	Насичені жирні кислоти	Потужний поглинач оксиду азоту, супероксиду, гідроксилу та пероксиду ліпідів
Пальмітинова кислота	Насичені жирні кислоти	Пригнічує вироблення прозапального цитокіну TNF-α
Олеїнова кислота	Ненасичені жирні кислоти	Потужний антиоксидант, здатний пригнічувати активацію транскрипційного фактора NF-κB і вироблення вільних радикалів і активних форм кисню; також має протизапальну дію, оскільки знижує експресію COX-2 і простагландинів E-2
β-ситостерин	Фітостерин	Антиоксидант: підвищує активність ферментів супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази

У клінічному дослідженні, присвяченому вивченню ролі фітотерапевтичних засобів у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок (n=56), екстракт *Saw Palmetto* використовувався протягом 8 тижнів після основного курсу антибактеріальної терапії. В результаті в основній групі

спостереження автори зафіксували достовірне зниження больового синдрому та покращення якості сечовипускання [239].

Екстракти карликової пальми чинять спазмолітичну дію на гладку мускулатуру. Спочатку було показано, що гладкі м'язи щурів пригнічуються під дією екстракту *Saw Palmetto* через інгібування припливу іонів кальцію. Пізніше дослідження показало, що екстракт *Saw Palmetto* постійно інгібує  $\alpha 1$ -адренергічні властивості рецепторів людини в *in vitro* дослідженнях. Чи є цей ефект клінічно значущим, поки невідомо [237].

Також існує дослідження, що доводить вплив екстракту плодів карликової пальми на зниження проліферації клітин передміхурової залози, що дозволяє використовувати цей фітокомпонент як для профілактики розвитку доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) у молодих чоловіків з простатитом, так і для лікування симптомів нижніх статевих шляхів при ДГПЗ, що розвинулася, і ХП у чоловіків середнього та літнього віку [240].

У подвійному сліпому порівняльному дослідженні 542 чоловіки з симптомами ДГПЗ були випадковим чином розподілені на прийом або  $\alpha$ -блокатора тамсулозину, екстракт *Saw Palmetto* протягом 1 року. Обидві групи продемонстрували ідентичні рівні покращення симптомів. У підгрупі пацієнтів з найважчою ДГПЗ у цьому дослідженні екстракт *Saw Palmetto* фактично статистично значно перевершував тамсулозин щодо полегшення симптомів. Додавання екстракту плодів пальми до тамсулозину не викликало змін у побічних ефектах. 6-місячне подвійне сліпе випробування екстракту *Saw Palmetto* за участю 60 чоловіків виявило результати, дуже схожі на результати попередніх двох досліджень, хоча воно також продемонструвало еквівалентне покращення максимальної швидкості потоку між групами [241].

На думку De Monte С. та ін. [239] екстракт плодів карликової пальми індукує апоптоз, пригнічує секрецію IL-12, моноцитарного хемотаксичного протеїну (MCP-1) і, як наслідок, викликає зниження запальної реакції при хронічному простатиті. Автори переконані, що серед фітотерапевтичних



засобів, що використовуються при лікуванні захворювань передміхурової залози, біоактивні речовини, витягнуті з плодів американської карликової пальми, є найбільш поширеними завдяки їхній безпеці, профілю переносимості та клінічним перевагам. Екстракт пальми сабаль має низьку цитотоксичність щодо нормальних клітин, спричиняє зниження клітинного росту при дозозалежному ефекті [239].

Кілька клінічних досліджень показують, що екстракт *Saw Palmetto* може мати клінічну користь при хронічному простатиті або тазовому болю. В одному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні порівнювали монотерапію екстрактом *Saw Palmetto* в порівнянні з лікуванням комбінацією екстракту *Saw Palmetto*, селену та лікопіну у чоловіків із небактеріальним хронічним тазовим болем. Через 8 тижнів у двох груп спостерігалось еквівалентне покращення симптомів, тоді як лише комбінований продукт знижував рівень ПСА та лейкоцитів у сечі [242, 235].

В одному дослідженні використовувалася комбінація екстракту *Saw Palmetto* 160 мг, екстракту кореня *Urtica dioica* 120 мг, кверцетину 100 мг і куркуміну 200 мг один раз на добу з антибіотиком пруфлосацином 600 мг один раз на добу у чоловіків з бактеріальним простатитом. Одна четверта з 143 суб'єктів дослідження були випадковим чином розподілені на прийом окремо пруфлосацину. Лікування тривало 14 днів. Через місяць після лікування пацієнти в комбінованій групі мали значно більше шансів (88% проти 27%) бути без симптомів, ніж у групі, яка приймала лише антибіотики. Подальші рандомізовані дослідження підтверджують, що використання екстракту *Saw Palmetto* як у вигляді монотерапії так і в поєднанні з селеном, лікопіном, бромелаїном і метилсульфонілметаном або арбутином і *Lactobacillus sporogenes* підвищують ефективність антибіотиків у пацієнтів з хронічним простатитом [243].

#### 4.2.1.2. Оцінка клінічної ефективності екстракту коріння любистка лікарського (*Levisticum officinale*)

Під час дослідження клінічної дії ефірної олії любистку, було виявлено антимікробний та протигрибковий ефекти, а також сечогінну дію та здатність усувати метеоризм. Головна складова ефірної олії – лігастилід – виявляє спазмолітичну дію. Деякі фталіди (наприклад, седанолід, сенкіунолід) виявляють антиоксидантний ефект та ефект гальмування циклооксигенази [244].

Було виявлено протипухлинну активність коренів трави любистка лікарського (*Levisticum officinale*). Цю рослину використовували протягом багатьох століть у народній медицині, у зв'язку з її вітрогонними, спазмолітичними та діуретичними властивостями [243].

Антибактеріальна активність *L. officinale* пов'язана з поліацетиленами, що входять до складу екстракту, таких, як 3(R)"фалкаринол і 3(R) 8(S) фаркандіол. Поліацетилени фалкаринолового типу демонструють багато цікавих біологічно активних властивостей, включаючи протизапальні, антибактеріальні, антиагрегантні, цитотоксичні та протипухлинні. Є дані, що за цитотоксичну активність відповідають не фалкариноли, а інший компонент – терпініл [244].

Екстракт любистку лікарського (*L. officinale*) проявляє високі антибактеріальні та протигрибкові властивості в діапазоні концентрацій 0,015-0,030%. Можна зазначити, що антимікробні властивості екстракту любистку лікарського зумовлені високим вмістом  $\beta$ -феландрену (RT = 6,536, 22,39%),  $\alpha$ -терпінілацетату (RT=14,859, 30,99%) та (Z)-лігустіліду (RT = 23,942, 11,19 %). Вищезгадані сполуки виявляють виражені антимікробні властивості завдяки механізмам, які включають: руйнування клітинної стінки та цитоплазматичної мембрани, зменшення цитоплазми навколо ядра, порушення ліпідної фракції плазматичної мембрани, що призводить до зміни її проникності та витоку внутрішньоклітинного вмісту.

Випробування *in vitro* показали, що мінімальні бактерицидні та фунгіцидні концентрації олії, виділеної з *Levisticum officinale* щодо *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Xanthomonas campestris*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia. carotovora* та *Candida utilis*, досить низькі 0,015-0,03 %, що свідчить про його високу антибактеріальну та протигрибкову активність [245].

Відомо, що хлорогенова, кавава та ферулова кислоти, виділені з *Levisticum officinale* мають антиоксидантні властивості, а потужну антиоксидантну дію має розмаринова кислота. У дослідженнях на тваринах було виявлено, що хлорогенова кислота підвищує чутливість до інсуліну та покращує толерантність до глюкози та метаболізм ліпідів. Ферулова кислота має антигіпертензивну дію, знижує ризик розвитку цукрового діабету II типу, ожиріння, хвороби Альцгеймера, еклампсії та інсульту. Розмаринова кислота має антиапоптотичну та протизапальну дію і може відігравати важливу роль у антиноцицептивних властивостях [246].

Лютеолін, як представник класу флавоноїдів, крім антиоксидантної дії, має протизапальні властивості. Ментофуран, що міститься в стеблах *Levisticum officinale* тісно пов'язаний з антиоксидантним ефектом, який обумовлений активністю захоплення радикалів. В дослідженнях було показано, що водно-спиртовий екстракт, отриманий із стебел *Levisticum officinale* містить флавоноїди – лютеолін і кверцетин, розмарин, кавава та гексанова кислоти мають найбільшу інгібуючу здатність  $\alpha$ -амілази і можуть призводити до вираженого антидисліпідемічного ефекту [247].

Водно-спиртовий екстракт з коренів *Levisticum officinale* має здатність викликати загибель лейкемічних клітин і пригнічувати ріст пухлинних клітин передміхурової залози в лініях PC3 і DU145. Передбачається, що цей ефект пов'язаний з наявністю в екстракті поліацетиленів – фалькаринолу та фалькариндіолу. Є дані, що екстракти, що містять високі концентрації фалькаринолу, мають, як правило, найбільшу інгібуючу дію на ріст ракових клітин порівняно з представником його групи – фалькариндіолом.

У роботі S. Sertel et al. [247] цитотоксичність ефірної олії з листя *Levisticum officinale* відзначають по відношенню до клітин плоскоклітинного раку голови та шиї, в яких основна фракція складається з монотерпенів, найпоширенішим з них був  $\alpha$ -терпінілацетат (48,15%). При цьому в складі ефірної олії не виявлено фалькаринолу. Автори не знайшли в літературі жодних підтверджуючих даних щодо протипухлинної активності  $\alpha$ -терпінілацетату, але припускають, що саме цей компонент ефірної олії проявляє цитотоксичну активність щодо пухлинних клітин UMSCC1 [248].

Досліджено дію водно-спиртового екстракту *Levisticum officinale* на синтез стероїдних гормонів *in vitro*. В результаті виявлено наявність концентраційно-залежних змін стероїдогенезу, цілісності мембран, життєздатності клітин та міжклітинної комунікації клітин Лейдіга. Менші дози позитивно впливали на клітинні параметри, а більші дози (150- 300 мкг/мл) стимулювали токсичні ефекти, опосередковані зниженням життєздатності мембран і пригніченням міжклітинного зв'язку через щільні з'єднання в клітинах Лейдіга. Ці ефекти пов'язані з впливом фенолів і поліфенольних сполук, що містяться в екстракті *Levisticum officinale*, домінуючими серед яких були цинарозид, кемферол, рутин, хлорогенова та неохлорогенова кислоти. Подібні результати отримано при вивченні впливу біологічно активних речовин в екстракті *Levisticum officinale* щодо рухливості сперматозоїдів, де експериментальні дані підтверджують потенційну антиоксидантну дію менших доз екстракту, а отже, і позитивний вплив на репродуктивну функцію [245].

Завдяки комплексу біоактивних сполук та окремих компонентів, виділених з різних частин любистку лікарського *Levisticum officinale* з широким спектром фармакологічної дії, можна вказати на перспективність його використання в медичній та фармацевтичній практиці.

#### 4.2.1.3. Оцінка клінічної ефективності екстракту квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*)

Лікувальні властивості квітів календули обумовлені наявністю широкого спектру біологічно активних речовин, а саме: каротиноїдів, флавоноїдів, тритерпенових сапонінів та цілого ряду супутніх речовин. Квітки, заготовлені у фазі цвітіння, як провідна група біологічно активних речовин містять каротиноїди - до 3% ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -каролін, лікопін, ксантофіл, лютеїн), зеаксантин, віолаксантин, флавохром, цитраксантин, неолікопін, хризант, рубіксантин, неуроспорин, фітоен, фітофлуїн) [249].

Друга група біологічно активних речовин представлена флавоноїдами (до 4%), зокрема глікозидами кемпферолу, кверцетину та ізорамнетину. До групи біологічно активних речовин квітів календули слід відносити сапоніни (календулозиди – глікозиди олеанолової кислоти). У суцвіттях календули містяться також фітонциди, гіркі речовини (календен), дубильні речовини, ефірні олії, смоли, альбумін, слиз, азотовмісні сполуки, органічні кислоти: яблучна, пентадецилова та сліди саліцилової та аскорбінової кислот; сліди алкалоїдів. У календулі лікарській виявлено макроелементи: Ca, Mg, Fe; мікроелементи: Mn, Cu, Zn, C, Mo, Cr, Al, Se, Ni, Sr, Pb, I, B. У календулі сконцентровані саме Zn, Si, Mo, Se [237].

Активне застосування в урології екстракту цієї рослини як протизапального засобу використовується в деяких фітопрепаратах, що застосовуються при інфекціях сечових шляхів. Фітофармакологічні дослідження різних форм екстракту календули показали протизапальну, противірусну та антигенотоксичну властивості, що мають терапевтичний інтерес [250, 251, 252].

У недавніх дослідженнях була також чітко показана протипухлинна та імуномодуюча активність *in vitro* та протипухлинний ефект *in vivo*. Даний екстракт має потужну властивість пригнічення багатьох пухлинних ліній клітин, водночас викликаючи проліферацію та активацію периферичних лімфоцитів. Механізм даного пригнічення полягав у зупинці клітинного циклу

G0/G1 та індукції апоптозу. Зупинка циклу в G1 відбувалася переважно через ослаблення експресії циклінів D1, D3, E, A та CDK1 Cdc2, CDK2, CDK4 та CDK6. Крім того, екстракт *Calendula officinalis* викликав індукцію апоптозу за допомогою активації каспаз-3-залежних механізмів тільки в пухлинних клітинах, що є перевагою, так як препарати можуть використовуватися для живих організмів [253].

Що стосується посилення проліферації периферичних лімфоцитів, то вона спостерігалася у CD4+, CD19+ і переважно у CD3+/CD16/56+. Ця активація призводить до стимуляції насамперед протипухлинної активності лімфоцитів, що може підтверджувати антиканцерогенну дію екстракту календули *in vivo*.

В іншому дослідженні також встановлено різноманітну активність екстракту *Calendula officinalis*, зокрема антибактеріальна, протигрибкова, противірусна, протизапальна, протипухлинна і ранозагоювальна здатність календули [254, 255, 256].

Метанол і етанольні екстракти квітів *Calendula officinalis* були окремо протестовані на групі патогенних мікроорганізмів, включаючи: *Bacillus subtilis* NCTC 10400 [JEM7], *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 27853 [JEM16], *Bacillus cereus* 444C (колекція *Bacillus cereus* 44444C), стійка до ампіциліну *E. coli* (колекція UUC), *E. coli* NCTC 12900 [JEM4], *E. coli* NCTC 25922 [JEEM17], *Staphylococcus aureus* MSSA 25923 [JEM18], *Klebsiella aerogenes* [NCTC 952], *Klebsiella aerogenes* [NCTC 952] 775 [JEM10], *Bacillus pumilis* [JEM15], *Klebsiella pneumoniae* 700603 [JEM19]; і патогенні гриби, в тому числі: *Candida albicans* 0103 (колекція UUC), *C. albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida glabrata* ATCC 2001, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Aspergillus flavus* GC 6158, *Aspergillus fumigatus* 27.5, *Aspergillus niger* 27.5 and *Exophiala dermatitidis* GC 7895 [257].

Метанольний та етанольний екстракти квітів *Calendula officinalis* виявляли різну антимікробну активність, як показують зони інгібування росту. Результати методу дискдифузії показали, що випробувані екстракти пелюсток

*Calendula officinalis* мали порівнянну антибактеріальну дію проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Крім того, метанольний екстракт демонстрував більше інгібування проти більшості бактерій, ніж етанольний екстракт. Проте проти *S. aureus* MSSA 25923 та *E. faecalis* NCTC 775 етанольний екстракт показав кращу антибактеріальну активність (28 та 18 мм відповідно), ніж метанольний екстракт (18 та 14 мм відповідно) [258, 259].

Результати методу дискової дифузії проти штамів грибів виявляли чудову протигрибкову активність. Результати були порівнянні зі стандартним препаратом, флуконазолом [5].

Потужна протизапальна реакція екстракту *Calendula officinalis* може бути опосередкована пригніченням прозапальних цитокінів і COX-2 і подальшим синтезом простагландинів [260].

Отже, спираючись на новітні дані літературних джерел препарати на основі екстракту квітів *Calendula officinalis* мають широкий спектр біологічної активності, включаючи протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, протимікробну, езаспокійливу, протинабрякову, антитоксичне, гіпосенсибілізуючу, антимітотичну, антимутагенну, репаративну, протівірусну, ранозагоювальну. Календула лікарська покращує обмін речовин, підвищує секреторну функцію простати.

#### **4.3. Аналіз ризиків медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв**

Відповідно до Технічного регламенту [22] та Regulation (EU) 2017/745 [19] технічна документація на медичний виріб має містити результати аналізу ризиків.

Під час підготовки до аналізу ризиків проводили збір даних та основної інформації (таку як специфікації, блок-схеми, бібліографічні дані, документи системи якості тощо), а також для планування дослідження.

Для оцінки ризиків та визначення стратегій контролю ризиків використовувалися наступні інформаційні або довідкові джерела:

- технічні правила та стандарти;
- наукові дані зі світових джерел;
- клінічні дані зі світових джерел;
- відгуки професійних користувачів;
- дані, отримані за допомогою інформації щодо аналогічних медичних виробів.

Для визначення характеристик щодо безпеки медичного виробу були використані такі джерела інформації:

- клінічний досвід з наукової літератури, ISO 14971:2007 [261];
- основні вимоги Технічного регламенту [22] та Regulation (EU) 2017/745 [19];
- тренінги з аналізу ризиків.

Для визначення небезпек були використані наступні джерела інформації:

- небезпеки, визначені на основі критичних характеристик;
- небезпеки, запропоновані в ISO 14971:2007 [261];
- небезпеки, виявлені шляхом аналізу наукової літератури;
- небезпеки, визначені на основі аналізу ринку.

Аналіз кожного процесу враховував ймовірність завдання шкоди (індекс вірогідності шкоди - damage probability index, IP) та ступінь серйозності небезпечної події (індекс тяжкості - seriousness index, IS). Інтегральним показником для оцінку сумарного ризику був індекс пріоритету ризику (risk priority index, IPR), який розраховували за формулою:  $IPR = IP \times IS$ .

Характеристика ступенів тяжкості при оцінюванні ризиків наведено в таблиці 4.3.



Таблиця 4.3

## Ступені тяжкості при оцінюванні ризиків

Тип	Вплив небезпечної події	Індекс тяжкості (IS)
Тяжкий	Смерть	5
Серйозний	Зворотні пошкодження, що потребують тривалої медикаментозної терапії	4
Критичний	Легкі пошкодження, які вимагають спеціального медичного втручання	3
Маргінальний	Легке пошкодження, яке можна усунути за кілька днів, перервавши використання препарату	2
Незначний	Незручності або тимчасове занепокоєння, які можна подолати, перервавши використання препарату	1

Характеристика рівнів ймовірності наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

## Рівні ймовірності при оцінюванні ризиків

Частота	Вплив небезпечної події	Індекс вірогідності шкоди (IP)
Часто	Небезпечна ситуація, яка виникає більше 10 разів на рік	5
Ймовірно	Небезпечна ситуація, яка виникає 5 - 10 разів на рік	4
Нерегулярно	Небезпечна ситуація, яка виникає 2 - 5 разів на рік	3
Нечасто	Небезпечна ситуація, яка виникає 1 - 2 рази на рік	2
Неймовірно	Небезпечна ситуація, яка виникає нечасто, рідше одного разу на рік	1

Оцінку прийнятності ризику можна графічно проілюструвати, застосувавши надану нижче матрицю ризику (табл. 4.5). У цій матриці на осі абсцис представлені категорії, які відносяться до тяжкості збитків,

спричинених досліджуваною небезпечною ситуацією, а на осі у – оцінена частота виникнення небезпечних ситуацій.

Таблиця 4.5

## Матриця ризиків

<b>Тяжкість Вирогідність</b>	Незначний 1	Маргінальний 2	Критичний 3	Серйозний 4	Тяжкий 5
Часто	П	ALARP	Н	Н	Н
Ймовірно 4	П	ALARP	Н	Н	Н
Нерегулярно 3	П	П	ALARP	ALARP	Н
Нечасто 2	П	П	П	П	ALARP
Неймовірно 1	П	П	П	П	П

Примітки:

П – прийнятний рівень ризику

Н – неприпустимий рівень ризику

ALARP - Насільки низько, наскільки це можливо (as low as reasonably practicable) - мінімально прийнятний рівень.

Прийнятий параметр для прийнятності ризику задається комбінацією, яка є результатом оціненої частоти нещасних випадків і тяжкості наступних збитків.

Такий параметр графічно позначається за допомогою кольору рамки матриці:

- прийнятний: індекс пріоритету ризику (IPR) < 8;
- мінімально прийнятний рівень (ALARP):  $8 < \text{IPR} < 9$ ;
- неприпустимий: індекс пріоритету ризику (IPR) > 10.

Таке представлення в матричній формі дозволяє легко оцінити комбінацію між частотою виникнення та його серйозністю, щоб швидко встановити, чи потрапляє розрахований ризик у діапазон прийнятності.

#### **4.3.1. Ідентифікація ризиків при застосуванні медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв**

Для ідентифікації небезпек, медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Правенор» було розглянуто детальний опис характеристик продукту:

- кінцеве та передбачене використання: медичний виріб призначений для профілактики розвитку та загострення хронічного простатиту за наявності факторів ризику шляхом зменшення запального процесу, відновлення мікроциркуляції, запобігає розвитку мікротромбозу вен простати;
- пацієнт, для якого призначений виріб: медичний вироби призначені для дорослих чоловіків;
- особа, відповідальна за використання виробу: медичний вироби можна використовувати для самолікування;
- середовище, в якому використовується виріб: медичний вироби, призначені для використання вдома та в лікарнях;
- як користуватися виробом: медичний виріб використовується у дорослих чоловіків аноректально і рекомендована доза становить один або два рази на день. Необхідно дотримуватися стандартних запобіжних заходів для правильної гігієнічної процедури. Зокрема: перед використанням очистіть шкіру та ретельно її висушіть, зніміть два клапани пластикового футляра, в який загорнуті ректальні супозиторії, ляжте і пальцем проштовхніть супозиторій глибоко в анус.

Як відомо медичні вироби класифікуються як інвазивні, коли вони контактують з аноректальною тканиною для надання захисної дії для профілактики розвитку та загострення хронічного простатиту за наявності факторів ризику шляхом зменшення запального процесу, відновлення мікроциркуляції, попередження розвитку мікротромбозів вен простати.

Було виявлено наступні фактори ризику:

- тип передбачуваного контакту: препарат призначений для контакту з пошкодженою шкірою до зняття запалення;
- очікувана тривалість контакту: неможливо точно встановити тривалість контакту, але, можливо, 12 годин за найкращих умов і як запобіжний захід;
- передбачувана частота контакту: один або два рази на день, як зазначено в інструкції;
- речовини, які виводяться з пацієнта: засоби не виводять речовини;
- стерилізація виробу: вироби поставляються не стерильними;
- вимірювання, які проводить виріб: виріб не проводить вимірювання;
- речовини, які можуть бути випадково виведені виробом: виріб містять речовини, які можуть бути виведені;
- будь-який вплив зовнішнього середовища на виріб: висока температура може спричинити вплив на форму супозиторія;
- термін придатності виробу: термін придатності: 24 місяці, термін придатності вказано на етикетці, термін придатності визначається стійкістю продукту;
- механічні сили, які можуть деформувати виріб: вироби не виконують жодних структурних функцій;
- фактори, що обмежують термін придатності виробу: термін придатності зазначено тільки на етикетці;
- очікувана кількість разів використання виробу: супозиторій використовується одноразово.

Для оцінки ризиків більш детально, були визначені та проаналізовані небезпеки пов'язані з компонентами, зокрема індивідуальна непереносимість будь-якого компонента, або надмірне надходження компонентів виробу.

Біологічні та хімічні небезпеки включали: неналежні пакувальні матеріали, невалідовану первинну упаковку, біологічна несумісність, хімічна

та мікробіологічна контамінація, порушення стабільності продукту, хімічна сумісність виробу з упаковкою.

Небезпеки, пов'язані з впливом факторів навколишнього середовища це неналежна упаковка та транспортування, неналежні умови зберігання та відсутність визначених умов зберігання в умовах впливу зовнішніх чинників.

Операційні небезпеки включали некоректне або неналежне використання продукту, погіршення стану користувача.

Небезпеки, пов'язані з процесом виробництва зокрема: неконтрольовані або неперевірені процедури виробництва, варіабельність сировини, недостатній контроль під час процесу виробництва, недостатній контроль під час маркування, недостатній контроль постачальників і поставок, хімічна та мікробіологічна контамінація.

Що стосується небезпеки, яка пов'язана з недоліком інформації це невідповідність або недостатня повнота маркування, відсутність попереджень, відсутність відповідних позначень, неповна інструкція із застосування, незрозуміле кінцеве використання, сумісність назви виробу із його функціональним призначенням.

Для кожної з ідентифікованих небезпечних ситуацій допустимість залишкового ризику оцінювали відповідно до наступних критеріїв: відповідність чинним правилам та іншим міжнародним стандартам; докази, засновані на наукових або клінічних даних для оцінки тяжкості наслідків, історичні дані про подібні медичні препарати для оцінки ймовірності виникнення та тяжкості наслідків, будь-який ризик на мінімально прийнятному рівні оцінюється за принципом співвідношення ризик/користь.

Усі ризики, пов'язані з виявленими небезпеками, були розглянуті, проаналізовані та проконтрольовані, як продемонстровано в таблицях 4.6-4.11.

Таблиця 4.6

## Оцінка ризиків, пов'язаних із потенційними небезпеками компонентів

Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Без засобів захисту				Із засобами захисту			
		Причини	IS	IP	IRP	Прийнятні засоби захисту	IS	IP	IRP
Індивідуальна або підвищена чутливість до певного компонента	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недостатня ефективність</li> <li>Місцеві та/або системні реакції</li> <li>Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність оцінки компонентів</li> <li>Некваліфіковані матеріали</li> <li>Некваліфіковані постачальники</li> <li>Неконтрольований виробничий процес</li> <li>Недостатньо інформований користувач</li> </ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Визначені показання/особливі застереження</li> <li>Чітка та повна інструкція з використання</li> <li>Правильне визначення запобіжних заходів і попереджень</li> <li>Повний опис продукту</li> <li>Проведення випробувань на стабільність</li> <li>Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li> <li>Встановлені виробничі процедури</li> </ul>	3	2	6

Продовження Таблиці 4.6

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийнятні засоби захисту	IS	IP	IRP
Надмірне надходження компонентів	<ul style="list-style-type: none"><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Основні та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичних виробів</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Відсутність оцінки</li><li>● Некваліфіковані матеріали</li><li>● Некваліфіковані постачальники</li><li>● Неконтрольоване виробництво</li><li>● Недостатньо інформований користувач</li></ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>● Визначені показання/особливі застереження</li><li>● Чітка та повна інструкція з використання</li><li>● Правильне визначення запобіжних заходів і попереджень</li><li>● Повний опис продукту</li><li>● Проведені випробування на стабільність</li><li>● Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>● Встановлені виробничі процедури</li></ul>	3	2	6

Примітки: IP - індекс вірогідності шкоди; IS - індекс тяжкості; IRP - індекс пріоритету ризику

Таблиця 4.7

## Оцінка ризиків, зумовлених біологічними та хімічними небезпеками

Без засобів захисту			Із засобами захисту			
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	IS IP IRP
Неналежні пакувальні матеріали, які не забезпечують необхідних характеристик	<ul style="list-style-type: none"> <li>Матеріали, несумісні з продуктом</li> <li>Матеріали, що не гарантують стабільність продукту</li> <li>Матеріали, несумісні з компонентами</li> <li>Наявність сторонніх домішок</li> <li>Наявність хімічного забруднення та/або невідповідність специфікації</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Матеріали, що не пройшли валідацію або не є кваліфікованими</li> <li>Незавершений проект розробки</li> <li>Первинна упаковка не валідована</li> <li>Постачальники не кваліфіковані</li> </ul>	3	4	12	3 2 6
Невалідована первинна пакувальна система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Забруднення біологічними речовинами. Можливі небезпечні інфекції</li> <li>Втрата характеристик продукту</li> <li>Наявність</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Матеріали, що не пройшли валідацію або не є кваліфікованими</li> <li>Незавершений проект розробки</li> <li>Первинна упаковка не валідована</li> <li>Постачальники не</li> </ul>	3	4	12	3 2 6



Повищення Таблиці 4.7

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
	сторонніх домішок <ul style="list-style-type: none"><li>Наявність хімічного забруднення та/або невідповідність специфікації</li></ul>	кваліфіковані	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>Встановлений порядок проведення контрольних випробувань при випуску</li></ul>			
Невідповідність біологічним критеріям сумісності	<ul style="list-style-type: none"><li>Місцеві та/або системні реакції</li><li>Серйозне погіршення стану користувача</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Біологічно несумісні контактні матеріали</li><li>Відсутність оцінки біосумісності</li></ul>	4	5	20	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлені специфікації для матеріалів продукту</li><li>Перевірена за показниками безпеки формула</li><li>Процедура кваліфікації постачальників</li><li>Проведена оцінка біосумісності відповідно до ISO 10993-1</li><li>Встановлена процедура контролю якості сировини, що надходить</li></ul>	3	2	6
Хімічна контамінація	<ul style="list-style-type: none"><li>Забруднення від виробничих відходів, а також упаковки</li><li>Забруднення частинками</li><li>Зараження, навіть серйозні інфекції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Неконтрольоване постачання первинної упаковки</li><li>Некваліфіковані постачальники</li><li>Невідповідний виробничий процес</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлена процедура виготовлення</li><li>Встановлена процедура контролю надходження матеріалів</li><li>Встановлена процедура з контролю готової продукції</li><li>Проведена кваліфікація постачальників</li></ul>	3	2	6

Повищення Таблиці 4.7

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
	<ul style="list-style-type: none"><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>								
Мікробіологічна контамінація	<ul style="list-style-type: none"><li>● Зараження, навіть серйозні інфекції</li><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Некваліфіковані матеріали</li><li>● Незавершений проект розробки</li><li>● Первинна упаковка не валідована</li><li>● Некваліфіковані постачальники</li><li>● Неконтрольоване виробництво</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Проведене випробування на стабільність</li><li>● Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>● Перевірена на мікробне навантаження формули</li><li>● Встановлена процедура виготовлення</li><li>● Впроваджене планове технічне обслуговування</li></ul>	3	1	3
Порушення стабільності властивостей продукту	<ul style="list-style-type: none"><li>● Зараження, навіть серйозні інфекції</li><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Недостатність проведених валідаційних заходів</li><li>● Некоректна валідація</li><li>● Некваліфіковані постачальники</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлена специфічна процедура для проведення стабільності</li><li>● Встановлена процедура контролю обладнання</li><li>● Застосовано рекомендації гармонізованих стандартів</li><li>● Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>● Проведені дослідження стабільності</li></ul>	3	2	6

Подовження Таблиці 4.7

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Хімічна взаємодія та сумісність із матеріалами упаковки	● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу	● Відсутність належної оцінки	4	4	16	● Проведені дослідження стабільності	3	2	6
	● Недостатній медичного виробу	● Первинна упаковка не валідована				● Проведений аналіз даних, отриманого від виробника пакувальних матеріалів			
	● Терапевтичний або профілактичний ефект	● Некваліфіковані постачальники				● Застосовано рекомендації гармонізованих стандартів			
	● Місцеві та/або системні реакції	● Неконтрольоване виробництво				● Встановлена процедура кваліфікації постачальників			
	● Забруднення медичних виробів								

Примітки:

IP - індекс вірогідності шкоди

IS - індекс тяжкості

IPR - індекс пріоритету ризику

Таблиця 4.8

## Оцінка ризиків, зумовлених впливом факторів навколишнього середовища

Без засобів захисту						Із засобами захисту			
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Неналежна упаковка	<ul style="list-style-type: none"><li>Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li><li>Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>Місцеві та/або системні реакції</li><li>Забруднення медичних виробів</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Некваліфіковані постачальники</li><li>Невідповідне маркування</li><li>Незавершений проект розробки</li></ul>	3	3	9	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлена процедура виготовлення та маркування</li><li>Повне технічне визначення продукту (проектування)</li><li>Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>Встановлена процедура контролю випуску продукції</li><li>Проведені дослідження стабільності</li><li>Проведення поточного і кінцевого контролю</li></ul>	2	1	2
Неналежні умови зберігання	<ul style="list-style-type: none"><li>Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>Місцеві та/або системні реакції</li><li>Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Зберігання з пошкодженням упаковки</li><li>Зберігання в невідповідних умовах</li><li>Невідповідна температура</li></ul>	3	3	9	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлені характеристики упаковки</li><li>Вказані особливі застереження</li><li>Впроваджене відповідне маркування пакування</li><li>Встановлені процедури управління складом</li></ul>	2	2	4

Продовження Таблиці 4.8

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Неналежне транспортування	● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект	● Зберігання в невідповідних умовах у транспортних засобах ● Невідповідне поводження ● Невідповідний температурний режим	4	3	12	● Вказані особливі застереження ● Впроваджене відповідне маркування пакування ● Встановлені процедури управління складом ● Проведена кваліфікація постачальників транспортних послуг	4	2	8
	● Місцеві та/або системні реакції								
Відсутність визначених умов зберігання в умовах впливу зовнішніх чинників	● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу	● Зберігання з пошкодженням упаковки ● Зберігання в невідповідних умовах ● Невідповідна температура ● Невідповідне поводження	4	5	20	● Проведені дослідження стабільності ● Вказані особливі застереження ● Впроваджене відповідне маркування пакування	3	2	6
	● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект								
	● Місцеві та/або системні реакції								
	● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу								
	● Деградація продукції								

Примітки:

IP - індекс вірогідності шкоди

IS - індекс тяжкості

IPR - індекс пріоритету ризику

Таблиця 4.9

## Оцінка ризиків пов'язаних з операційними небезпеками

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Некоректне або неналежне використання виробу	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Нечітке призначення</li><li>● Недостатнє або невірне маркування</li><li>● Неповні інструкції</li><li>● Відсутність попереджень і запобіжних заходів</li><li>● Недостатньо інформований користувач</li></ul>	4	5	20	<ul style="list-style-type: none"><li>● Впроваджене відповідне маркування пакування</li><li>● Визначені показання/особливі застереження</li><li>● Чітка та повна інструкція з використання</li><li>● Правильне визначення запобіжних заходів і попереджень</li></ul>	2	1	2
						<ul style="list-style-type: none"><li>● Впроваджене відповідне маркування пакування</li><li>● Визначені показання/особливі застереження</li><li>● Чітка та повна інструкція з використання</li><li>● Правильне визначення запобіжних заходів і попереджень</li></ul>	3	2	6

Примітки:

IP - індекс вірогідності шкоди

IS - індекс тяжкості

IPR - індекс пріоритету ризику

Таблиця 4.10

## Оцінка ризиків пов'язаних з виробничим процесом

Без засобів захисту						Із засобами захисту			
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Неконтрольовані або неперевірені виробничі процедури	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Невизначений виробничий процес</li><li>● Недостатній контроль у процесі виробництва</li><li>● Некваліфікований персонал</li></ul>	3	5	15	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлена процедура виготовлення</li><li>● Встановлені контрольні точки для процесу виробництва</li><li>● Проведена валідація виробничого процесу</li><li>● Встановлені процедури навчання персоналу</li></ul>	1	2	2
Варіабельність характеристик сировини та матеріалів	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Некваліфіковані постачальники</li><li>● Відсутність спеціальних засобів контролю</li><li>● Невизначений виробничий процес</li><li>● Некваліфікований персонал</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>● Встановлений вхідний контроль/перевірка витратних матеріалів</li><li>● Встановлені процедури навчання персоналу</li></ul>	2	1	2
Недостатній контроль під час виробничого процесу	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Невизначений виробничий процес</li><li>● Недостатній контроль у процесі виробництва</li></ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлені процедури навчання персоналу</li><li>● Встановлена процедура виготовлення</li><li>● Встановлені контрольні точки</li></ul>	2	2	4

Подовження Таблиці 4.10

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
	<ul style="list-style-type: none"><li>Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Некваліфікований персонал</li><li>Необслуговуване або некаліброване обладнання</li><li>Неконтрольоване виробниче середовище</li></ul>				для процесу виробництва <ul style="list-style-type: none"><li>Встановлені процедури технічного обслуговування та калібрування обладнання</li></ul>			
Недостатній рівень контролю в процесі маркування	<ul style="list-style-type: none"><li>Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>Недостатній або терапевтичний профілактичний ефект</li><li>Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Невизначений виробничий процес</li><li>Недостатній контроль у процесі виробництва</li><li>Некваліфікований персонал</li></ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>Встановлені процедури навчання персоналу</li><li>Встановлена процедура виготовлення</li><li>Встановлені контрольні точки для процесу виробництва</li></ul>	2	2	4
Неналежний моніторинг діяльності постачальників і якості поставок	<ul style="list-style-type: none"><li>Збій у виробництві</li><li>Місцеві та/або системні реакції</li><li>Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Невизначений виробничий процес</li><li>Недостатній контроль у процесі виробництва</li><li>Некваліфікований персонал</li></ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>Затверджені специфікації для матеріалів</li><li>Встановлена процедура вхідного контролю</li><li>Встановлена процедура кваліфікації постачальників</li><li>Встановлені процедури навчання персоналу</li></ul>	2	2	4



Подовження Таблиці 4.10

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Мікробіологічна контамінація	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Небезпека виникнення інфекційних захворювань</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Неврегульований виробничий процес</li><li>● Недостатній контроль у процесі виробництва</li><li>● Некваліфікований персонал</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлена процедура виготовлення</li><li>● Встановлені процедури технічного обслуговування обладнання</li><li>● Встановлені процедури виробничого середовища</li><li>● Встановлені процедури навчання персоналу</li><li>● Встановлена процедура вхідного контролю</li></ul>	3	2	6
Хімічна контамінація	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Відсутність технічного обслуговування виробництва</li><li>● Некваліфіковані постачальники</li><li>● Некваліфікований персонал</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Встановлена процедура виготовлення</li><li>● Встановлені процедури технічного обслуговування обладнання</li><li>● Встановлені процедури виробничого середовища</li><li>● Встановлені процедури навчання персоналу</li><li>● Встановлена процедура вхідного контролю</li></ul>	3	2	6

Примітки: IP - індекс вірогідності шкоди; IS - індекс тяжкості; IPR - індекс пріоритету ризику

Таблиця 4.11

## Оцінка ризиків, пов'язаних із потенційними небезпеками через недоліки інформації

Без засобів захисту				Із засобами захисту					
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Невідповідність маркування встановленим вимогам або його недостатня повнота	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Недостатньо деталізована або неповна інструкція із застосування</li><li>● Неповний або некомплексний проєктний підхід</li><li>● Відсутність процедури кінцевого контролю якості</li><li>● Залучення некваліфікованих або ненадійних постачальників</li></ul>	4	5	20	<ul style="list-style-type: none"><li>● Розроблений повний і завершений проєкт</li><li>● Перевірене та затверджене маркування</li><li>● Маркування, що відповідає регуляторним і технічним вимогам</li><li>● Проведена клінічна оцінка виробу</li><li>● Детальні письмові інструкції для кінцевого користувача</li><li>● Впроваджена процедура приймального контролю</li><li>● Впроваджена процедура кваліфікації постачальників</li></ul>	2	2	4
Відсутність належних попереджень про потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект</li><li>● Основні та/або</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Недостатньо деталізована або неповна інструкція із застосування</li><li>● Неповний або некомплексний проєктний підхід</li><li>● Відсутність клінічної</li></ul>	4	4	16	<ul style="list-style-type: none"><li>● Розроблений повний і завершений проєкт</li><li>● Перевірене та затверджене маркування</li><li>● Маркування, що відповідає регуляторним і технічним вимогам</li><li>● Проведена клінічна оцінка виробу</li></ul>	2	2	4

Продовження Таблиці 4.11

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
	системні реакції ● Погіршення стану	оцінки	4	4	16	● Детальні письмові інструкції для кінцевого користувача	2	2	4
Відсутність належного маркування або відповідних позначень	● Фізичні ушкодження або травматичні впливи ● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект ● Погіршення стану	● Невикористання спеціалізованих стандартів ● Відсутність чітко визначених попереджень і запобіжних заходів ● Неповний або некомплексний проєктний підхід	3	4	12	● Розроблений повний і завершений проєкт ● Перевірене та затверджене маркування ● Маркування, що відповідає регуляторним і технічним вимогам	3	2	6
Неповна або недостатньо деталізована інструкція із застосування	● Фізичні ушкодження або травматичні впливи ● Недостатній терапевтичний або профілактичний ефект Місцеві та/або системні реакції	● Недостатня інструкція із застосування ● Неповний або некомплексний проєктний підхід ● Відсутність клінічної оцінки ● Відсутність процедури кінцевого контролю якості Залучення некваліфікованих або ненадійних постачальників	4	5	20	● Розроблений повний і завершений проєкт ● Перевірена та затверджена інструкція із застосування ● Впроваджена процедура приймального контролю ● Впроваджена процедура кваліфікації постачальників ● Маркування, що відповідає регуляторним і технічним вимогам ● Проведена клінічна оцінка виробу Детальні письмові інструкції для кінцевого користувача	2	2	4

Продовження Таблиці 4.11

Без засобів захисту					Із засобами захисту				
Небезпеки	Вплив на пацієнта / оператора	Причини	IS	IP	IRP	Прийняті засоби захисту	IS	IP	IRP
Нечітке формулювання передбаченого використання виробу	<ul style="list-style-type: none"><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Місцеві та/або системні реакції</li><li>● Погіршення/втрата характеристик медичного виробу</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Неповна або недостатньо деталізована інструкція із застосування</li><li>● Неповний або некомплексний проєктний підхід</li><li>● Відсутність клінічної оцінки</li></ul>	4	5	20	<ul style="list-style-type: none"><li>● Розроблений повний і завершений проєкт</li><li>● Перевірена та затверджена інструкція із застосування</li><li>● Маркування, що відповідає регуляторним і технічним вимогам</li><li>● Проведена клінічна оцінка виробу</li><li>● Детальні письмові інструкції для кінцевого користувача</li></ul>	3	2	6
Сумісність назви виробу із його функціональним призначенням	<ul style="list-style-type: none"><li>● Неправильна інтерпретація призначеного способу використання</li><li>● Фізичні ушкодження або травматичні впливи</li><li>● Недостатня ефективність</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Неповний або некомплексний проєктний підхід</li></ul>	3	4	12	<ul style="list-style-type: none"><li>● Розроблений повний і завершений проєкт</li><li>● Назва виробу перевірена на відповідність еталонній формі препарату</li><li>● Детальні письмові інструкції для кінцевого користувача</li><li>● Візуально зрозумілий дизайн пакування</li></ul>	3	2	6

Примітки:

IP - індекс вірогідності шкоди

IS - індекс тяжкості

IRP - індекс пріоритету ризику

#### 4.3.2. Оцінка прийнятності загального залишкового ризику для медичного виробу у формі ректальних супозиторіїв

Наступним етапом була оцінка прийнятності загального залишкового ризику. Схеми оцінки ризику для кожної ідентифікованої групи небезпек наведено в таблицях 4.12 – 4.17.

Таблиця 4.12

Схеми оцінки ризику для небезпек, що пов'язані із потенційними небезпеками компонентів

<b>Тяжкість</b>	<b>Незначний</b>	<b>Маргінальний</b>	<b>Критичний</b>	<b>Серйозний</b>	<b>Тяжкий</b>
<b>Вирогідність</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2			<b>6</b>		
Неймовірно 1					

Таблиця 4.13

Схеми оцінки ризику зумовлених біологічними та хімічними небезпеками

<b>Тяжкість</b>	<b>Незначний</b>	<b>Маргінальний</b>	<b>Критичний</b>	<b>Серйозний</b>	<b>Тяжкий</b>
<b>Вирогідність</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2			<b>6</b>		
Неймовірно 1			<b>3</b>		

Таблиця 4.14

Схеми оцінки ризику для небезпек, зумовлених впливом факторів навколишнього середовища

<b>Тяжкість</b>	<b>Незначний</b>	<b>Маргінальний</b>	<b>Критичний</b>	<b>Серйозний</b>	<b>Тяжкий</b>
<b>Вирогідність</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2		<b>4</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	
Неймовірно 1		<b>2</b>			

Таблиця 4.15

Схеми оцінки ризику пов'язаних з операційними небезпеками

<b>Тяжкість</b>	Незначний	Маргінальний	Критичний	Серйозний	Тяжкий
<b>Вірогідність</b>	1	2	3	4	5
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2			<b>6</b>		
Неймовірно 1		<b>2</b>			

Таблиця 4.16

Схеми оцінки ризику для небезпек, що пов'язані з виробничим процесом

<b>Тяжкість</b>	Незначний	Маргінальний	Критичний	Серйозний	Тяжкий
<b>Вірогідність</b>	1	2	3	4	5
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2		<b>4</b>	<b>6</b>		
Неймовірно 1		<b>2</b>			

Таблиця 4.17

Схеми оцінки ризику для небезпек пов'язаних із недоліками інформації

<b>Тяжкість</b>	Незначний	Маргінальний	Критичний	Серйозний	Тяжкий
<b>Вірогідність</b>	1	2	3	4	5
Часто 5					
Ймовірно 4					
Нерегулярно 3					
Нечасто 2		<b>4</b>	<b>6</b>		
Неймовірно 1					

Розкриття інформації щодо залишкового ризику є описовим і може містити довідкові відомості про залишкові ризики, пов'язані з використанням медичного виробу.

Оскільки будь-який залишковий ризик, що зберігається після виконання заходів з управління ризиком, необхідно оцінювати (як прийнятний або неприйнятний ризик), продовжено розробку заходів, дій, програм управління

ризиком – якщо він неприйнятний та виконано аналіз співвідношення ризик\користь для ризику, якщо його зменшення до рівня «прийнятний» неможливо.

При цьому користувача забезпечено інформацією про залишковий ризик появи алергічних реакцій в разі індивідуальної непереносимості складових продукту, щоб дати йому можливість приймати інформоване рішення (інструкція з використання).

Інформація з безпеки дана у формі етикеток з попередженнями, прикріпленими до медичного виробу та у вигляді попереджень в інструкції з застосування (в розділі протипоказань та побічної дії).

Метою є вказівка в супровідній документації інформації, що дозволяє користувачеві прийняти зважене рішення з урахуванням залишкових ризиків і користі від застосування медичного виробу (з урахування можливої індивідуальної непереносимості складових продукту та можливої появи алергічних реакцій).

#### Висновки до розділу 4

1. Медичний виріб у формі ректальних супозиторіїв із простатопротекторною дією при дослідженні на культурі клітин Vero виявився цілком нетоксичним. Аналогічні результати отримано й у МТТ-тесті: встановлено, що  $CC_{50}$  для даного продукту перевищує 50 мг/мл для екстракту ягід карликової пальми (*Saw Palmetto*), 16,67 мг/мл для екстракту коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale*), 16,67 мг/мл для екстракту квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*).

Не було виявлено сенсibiliзуючої та шкірноподразнювальної дії при нанесенні на шкіру.

2. Комбінація екстрактів пальми карликової, коренів любистку лікарського та квітів календули лікарської має виражений протизапальний ефект, антипроліферативний ефект та імуномодуючу дію. Виріб демонструють позитивне співвідношення користі/ризик. Безпека та

ефективність виробу продемонстрована завдяки обраним літературним джерелам. На підставі критичної оцінки користі і ризиків, які з точки зору клінічної оцінки та за умови дотримання заходів безпеки, рекомендовані виробником, існують незначні ризики користувача, що можуть бути прийняті до уваги, особливо з урахуванням високої ефективності виробу.

3. Проведене дослідження з оцінки ризиків демонструє, що немає такого залишкового ризику, який за нормальних умов використання може поставити під загрозу безпеку медичного виробу супозиторіїв ректальних на основі рослинної сировини, і, безумовно, всі ризикові події, які розглядаються за частотою та типом, належать до «повністю прийняттого» ризику.



## ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено й представлено нові шляхи розв'язання наукової проблеми, що стосується розробки, стандартизації та управління ризиками інвазивних медичних виробів для ректального застосування, які містять біологічно активні речовини рослинного походження. Результати наших досліджень дозволяють зробити такі висновки.

1. Проведений аналіз чинних європейських та українських нормативно-правових документів у сфері регулювання обігу медичних виробів показав значні термінологічні розбіжності та недостатню гармонізацію українського законодавства із Регламентом (ЄС) 2017/745 і пов'язаними підзаконними актами. Ці розбіжності утруднюють впровадження сучасних підходів до оцінки відповідності та класифікації медичних виробів в Україні, що підкреслює потребу вдосконалення нормативної бази. Розглянуто нові методологічні підходи до класифікації та оцінки безпечності медичних виробів, які містять біологічно активні речовини. Ці підходи можуть забезпечити підвищення точності оцінки ризиків та їхнього впливу на здоров'я пацієнтів, сприяючи більш ефективному контролю медичних виробів. Проаналізовано складність розробки та контролю якості медичних виробів на основі біологічно активних речовин. Запропоновано включити до цього багатокомпонентного процесу ідентифікацію компонентів, аналіз продуктів деградації та стандартизацію дослідницьких методів.

2. Науково обґрунтовано якісний та кількісний склад супозиторіїв ректальних з простатопротекторною дією. Визначено фітокомпозицію, що складається з CO<sub>2</sub>-екстрактів ягід *Serenoa repens* (150 мг), кореня *Levisticum officinale* (50 мг) та квіток *Calendula officinalis* (50 мг), яка опосередковує простатопротекторні властивості. Показано, що найбільш раціональною основою для супозиторіїв ректальних із розробленою фітокомпозицією, є комплекс гліцеринових ефірів Witepsol® H15, який забезпечує найвищий рівень вивільнення каротиноїдів (93,42%) за 45 хв. (за фармакопейних умов

проведення експерименту), а також фізико-хімічні характеристики (час плавлення, розм'якшення та розпадання), які задовольняють вимогам Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї.

3. Науково обґрунтовано параметри аналітичної стандартизації супозиторіїв ректальних з простатопротекторними властивостями за фізико-хімічними (ідентифікація жирних кислот, лігустилідів, фарадіолів та каротиноїдів, середня маса, однорідність маси, кількісне визначення каротиноїдів) та мікробіологічними (загальні числа аеробних мікроорганізмів й дріжджів та плісняви, відсутність толерантних до жовчі грамнегативних бактерій, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*) показниками. Доведено, що каротиноїди є базовим хімічним маркером для тестів “Ідентифікація” та “Кількісне визначення” для розробленого медичного виробу. Обґрунтовано кількісне нормування суми каротиноїдів у кожному супозиторії (у перерахунку на  $\beta$ -каротин) – не менше 0,2 мг%.

4. Обґрунтовано параметри основних стадій технологічного процесу виготовлення медичного виробу. Визначено ключові контрольні точки для таких етапів виготовлення як нагрівання фітоекстрактів, плавлення супозиторної основи, гомогенізація компонентів виробу, формування супозиторію, пакування, що мають критичне значення для забезпечення якості готового продукту.

5. Проведено біологічне оцінювання ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями згідно рекомендацій ISO 10993. На основі отриманих результатів доведено відсутність вираженого цитотоксичного впливу медичного виробу на культуру клітин Vero та у МТТ-тесті.  $CC_{50}$  для ректальних супозиторіїв із простатопротекторною дією перевищує 50 мг/мл для екстракту *Serenoa repens*, 16,67 мг/мл для екстракту *Levisticum officinale* та 16,67 мг/мл для екстракту *Calendula officinalis*. Протягом 72 годин дослідження на мурчаках не було зафіксовано еритем чи едем при нанесенні зразків на шкіру, що свідчить про відсутність

сенсibiliзуючої та шкірнопoдразнювальної дії розробленoгo медичнoгo виробу місцевогo застосування.

6. Прoведено клінічне оцінювання медичнoгo виробу згідно Технічнoгo регламенту щoдo медичних виробів. Показано, щo комбiнація екстрактів *Serenoa repens*, *Levisticum officinale* та *Calendula officinalis* опoсередковує синергічний ефект, потенціюючи прoтизапальні властивості, регуляцію апоптозу та інгібування прoзапальних цитокiнів. Біологічна активність фітокомпозиції обумовлює позитивний вплив на патологічні процеси у передміхуровій залозі при прoстатиті та доброякісній гіперплазії за рахунок послаблення запальних процесів, запобігання розвитку мікротромбозів, зменшення набряку і лейкоцитарної інфільтрації, покращення мікроциркуляції та нормалізації гемостазу.

7. Визначено категорії ризиків для ректальних супозиторіїв із прoстатoпротекторними властивостями, які охоплюють небезпеки, пов'язані з компонентами, біологічні та хімічні ризики, вплив факторів навколишнього середовища, операційні небезпеки, ризики, пов'язані з виробничими процесами, та інформаційні ризики. Усі небезпеки були ідентифіковані та класифіковані за індексом тяжкості (IS), ймовірності (IP) та індексом пріоритету ризику (IPR), а їхня прийнятність оцінена за матрицею ризиків. Доведено, щo найбільші ризики стосуються проведення випробувань на стабільність, валідації виробничих і пакувальних процесів, а також формування рекомендацій до використання. Для ризиків, щo ідентифіковані як неприпустимі ( $IPR > 10$ ) або в зону ALARP ( $8 < IPR < 10$ ), обґрунтовано шляхи їх мінімізації, щo дозволило довести рівень залишкових ризиків до прийнятнoгo рівня.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Amaral C, Paiva M, Rodrigues AR, Veiga F, Bell V. Global Regulatory Challenges for Medical Devices: Impact on innovation and market access. *Applied Sciences* [Internet]. 2024 Oct 12;14(20):9304. Available from: <https://doi.org/10.3390/app14209304>
2. Badnjevic A. Evidence-based maintenance of medical devices: Current shortage and pathway towards solution. *Technology and Health Care* [Internet]. 2022 Dec 6;31(1):293–305. Available from: <https://doi.org/10.3233/thc-229005>
3. Nabti NB, Bouchema NTSE, Saunier NJ, Yagoubi NN. Medical devices based on natural substances: Applications and perspectives. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2024 Jun 24;27(3):166–70. Available from: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.27.3.0242>
4. Rath R, Sanshita N, Kumar A, Vishvakarma V, Huanbutta K, Singh I, et al. Advancements in rectal Drug Delivery Systems: clinical trials, and Patents perspective. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 Oct 17;14(10):2210. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102210>
5. Morgia G, Russo GI, Urzì D, Privitera S, Castelli T, Favilla V, et al. A phase II, randomized, single-blinded, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of Curcumina and Calendula suppositories for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome type III. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia* [Internet]. 2017 Jun 30;89(2):110. Available from: <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.2.110>
6. Є.А. Литвинець, О.П. Сандурський; В.І. Тріщ; А. Кабіру. Хронічний абактеріальний простатит: нові можливості в діагностиці та лікуванні. *Медичні Аспекти Здоров'я Чоловіка* [Internet]. 2016;20(1):19–23. Available from: <https://mazm.com.ua/ua/archive/2016/1%2820%29/pages-19-23/hronichniy-abakterialniy-prostatit-novi-mozhливosti-v-diagnostici-ta-likuvanni-#lit-9>

7. Park MJ, Park HJ, Cheon WH, Park JH, Shin BC, Park NC. Herbal phytotherapy in chronic nonbacterial prostatitis. *The World Journal of Men S Health* [Internet]. 2019 Jan 1;37. Available from: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190091>
8. Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Science and Biotechnology* [Internet]. 2019 Apr 17;28(6):1599–606. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>
9. Morgia G, Lo Giudice A, Carrino M, Voce S, Cocci A, Reale G, et al. Efficacy of Palmitoylethanolamide, *Epilobium* and *Calendula* suppositories for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome type III. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia* [Internet]. 2024 Jun 27;96(2). Available from: <https://doi.org/10.4081/aiua.2024.12582>
10. Sargazi S, Saravani R, Galavi H, Mollashahee-Kohkan F. Effect of *Levisticum officinale* Hydroalcoholic Extract on DU-145 and PC-3 Prostate Cancer Cell Lines. *Gene Cell and Tissue* [Internet]. 2017 Oct 31;4(4). Available from: <https://doi.org/10.5812/gct.66094>
11. Antich-Isern P, Caro-Barri J, Aparicio-Blanco J. The combination of medical devices and medicinal products revisited from the new European legal framework. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Aug 12;607:120992. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120992>
12. Gruber S, Nickel A. Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device. *Frontiers in Medical Technology* [Internet]. 2023 Jun 14;5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529>
13. Carden L, Oladapo B. An ethical risk management approach for medical devices. *Risk Management and Healthcare Policy* [Internet]. 2021 Jun 1;Volume 14:2311–8. Available from: <https://doi.org/10.2147/rmhp.s306698>
14. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules* [Internet].

2021 Nov 25;26(23):7141. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26237141>

**15.** Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacologica Sinica* [Internet]. 2009 Mar 1;30(3):271–81. Available from: <https://doi.org/10.1038/aps.2009.1>

**16.** Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Research and Reports in Urology* [Internet]. 2018 Sep 1;Volume 10:75–87. Available from: <https://doi.org/10.2147/rru.s170400>

**17.** Zuikina S, Palivoda P. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *journals.uran.ua* [Internet]. 2023 Dec 6; Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10255637>

**18.** European Economic Community. Council Directive 93/42/EEC of 14 of June 1993 concerning medical devices (OJ L 169, 12.7.1993). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=EN>

**19.** European Union. Regulation (EU) No 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/43/EEC (OJ L 117, 5.5.2017). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>

**20.** Medical Device Coordination Group, 2021. Guidance on classification of medical devices (October 2021), MDCG 2021-24

**21.** Medical Device Coordination Group, 2022. Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (October 2024), MDCG 2022-5, Rev 1

**22.** Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів [Internet]. Офіційний Вебпортал Парламенту України. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-%D0%BF/page>

**23.** Про затвердження методичних рекомендацій із застосування Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 753, Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 754, та Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року № 755 [Internet]. Офіційний Вебпортал Парламенту України. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0142282-20>

**24.** Про лікарські засоби [Internet]. Офіційний Вебпортал Парламенту України. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20>

**25.** Zinchenko V, Chetverikov S, Akhmad E, Arzamasov K, Vladzimirsky A, Andreychenko A, et al. Changes in software as a medical device based on artificial intelligence technologies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* [Internet]. 2022 Jun 13;17(10):1969–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11548-022-02669-1>

**26.** Application of ISO/IEC 17021-1 in the Field of Medical Device Quality Management Systems (ISO 13485)

**27.** Malvey J, Ginsberg R, Sampietro-Colom L, Ficapal J, Combalia M, Svedenhag P. New regulation of medical devices in the EU: impact in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021 Nov 24;36(3):360–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.17830>

**28.** Martelli N, Eskenazy D, Déan C, Pineau J, Prognon P, Chatellier G, et al. New European regulation for medical devices: What is changing? *CardioVascular and Interventional Radiology* [Internet]. 2019 May 23;42(9):1272–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02247-0>

**29.** Owner JS. What MDR class is my eHealth app? [Internet]. The Chino.io Blog. 2023. Available from: <https://blog.chino.io/what-mdr-class-is-my-software/>

30. BSI Compliance Navigator [Internet]. Compliance Navigator. Available from: <https://compliancenaavigator.bsigroup.com/>
31. Melvin T, Torre M. New medical device regulations: the regulator's view. EFORT Open Reviews [Internet]. 2019 Jun 1;4(6):351–6. Available from: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180061>
32. Ludvigsen K, Nagaraja S, Daly A. When is software a medical device? Understanding and determining the “Intention” and requirements for software as a medical device in European Union law. European Journal of Risk Regulation [Internet]. 2021 Sep 20;13(1):78–93. Available from: <https://doi.org/10.1017/err.2021.45>
33. Liu AA, Wang ZG, Pang DW. Medical Nanomaterials. In: Micro/Nano technologies [Internet]. 2023. p. 51–98. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-16-8984-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-16-8984-0_5)
34. Chowdhury N. Limits to the legal deliberation of science questions: A case study of borderline medical products in Europe. Pharmaceuticals Policy and Law [Internet]. 2012 Jan 1;14(2–4):157–75. Available from: <https://doi.org/10.3233/ppl-120351>
35. Tseliou T. Balancing Protection of Public Health and Safety with the Free Movement of Goods in the EU Medical Device Sector: The Case of Borderline Productss Classification. SSRN Electronic Journal [Internet]. 2015 Jan 1; Available from: <https://doi.org/10.2139/ssrn.2585539>
36. Marletta M. The new regulation 2017/745: an opportunity for innovation. Pharmadvances [Internet]. 2020 May 1;01(01). Available from: <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.01.2020.03s>
37. Peter L, Hajek L, Maresova P, Augustynek M, Penhaker M. Medical Devices: Regulation, risk classification, and open innovation. Journal of Open Innovation Technology Market and Complexity [Internet]. 2020 Jun 1;6(2):42. Available from: <https://doi.org/10.3390/joitmc6020042>
38. Morán J, Kilasoniya A. Viable Biological Materials or Organisms in Regulation (EU) 2017/745 on Medical Devices. Preprints.org (www.preprints.org)



[Internet]. 2024 Jul 9; Available from:  
<https://doi.org/10.20944/preprints202407.0761.v1>

**39.** Leone MG. Medical devices made of Substances: a new challenge. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2022 Jul 4;2. Available from:  
<https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.952013>

**40.** Bilia AR, Corazziari ES, Govoni S, Mugelli A, Racchi M. Medical devices made of Substances: possible innovation and opportunities for complex natural products. *Planta Medica* [Internet]. 2021 Aug 6;87(12/13):1110–6. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1511-8558>

**41.** Racchi M, Govoni S, Lucchelli A, Capone L, Giovagnoni E. Insights into the definition of terms in European medical device regulation. *Expert Review of Medical Devices* [Internet]. 2016 Aug 13;13(10):907–17. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1224644>

**42.** Manellari S, Leone MG, Casiraghi A, Gennari CGM, Minghetti P. Medicinal products, medical devices, or accessories of medical devices: How to qualify gases for spirometry? *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2022 Dec 15;2. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.1089965>

**43.** Racchi M, Govoni S. The concept of non-pharmacological mechanism of action in medical devices made of substances in practice: what pharmacology can do to promote the scientific implementation of the European medical device regulation. *Pharmadvances* [Internet]. 2020 May 1;01(01). Available from: <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.01.2020.02s>

**44.** MEDDEV 2.1/3 rev. 3 Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative

**45.** European Community. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, pp. 67). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>

**46.** Sardi C, Garetto S, Capone L, Galbiati V, Racchi M, Govoni S, et al. Experimental paradigm for the assessment of the non-pharmacological mechanism of action in medical device classification: The example of glycerine as laxative. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2018 Dec 7;9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01410>

**47.** Santos IC, Gazelle GS, Rocha LA, Tavares JMR. Medical device specificities: opportunities for a dedicated product development methodology. *Expert Review of Medical Devices* [Internet]. 2012 May 1;9(3):299–311. Available from: <https://doi.org/10.1586/erd.12.3>

**48.** Fimognari C, Barrajón-Catalán E, Luceri C, Turrini E, Raschi E, Bigagli E. New regulation on medical devices made of substances: Opportunities and challenges for pharmacological and toxicological research. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2022 Sep 16;2. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.1001614>

**49.** Santus P, Signorello JC, Danzo F, Lazzaroni G, Saad M, Radovanovic D. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant properties of N-Acetylcysteine: A fresh perspective. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2024 Jul 15;13(14):4127. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm13144127>

**50.** Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H<sub>2</sub>S and sulfane sulfur species. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2021 Jun 23;228:107916. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>

**51.** Public data from Article 57 database | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards-post-authorisation/public-data-article-57-database>

**52.** PJ Pharma. Rinofast Flu - PJPHARMA [Internet]. PJPHARMA. 2017. Available from: <https://www.pjpharma.it/en/products/rinofast-flu>

**53.** pharma-line.it. Viscoflu linea - pharma-line.it [Internet]. pharma-line.it. 2023. Available from: <https://pharma-line.it/en/prodotto-exp/viscoflu-linea/>

**54.** EUDAMED [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/search-device?tradeName=Vagi-C%C2%AE&deviceStatusCode=refdata.device-model-status.on-the-market&submitted=true>

**55.** Meloni M, De Servi B, Carrierio F, O'Brien ES, Houamel D, Deruelle P, et al. Demonstrating the principal mechanism of action of medical devices intended for vaginal use on reconstructed human vaginal epithelium: the case of two hyaluronic acid-containing devices. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2024 Sep 17;4. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1445519>

**56.** Huang T, Zhang Y, Zhao L, Ren Y, Wang K, Zhang N, et al. Sodium hyaluronate hydrogel for wound healing and human health monitoring based on deep eutectic solvent. *International Journal of Biological Macromolecules* [Internet]. 2023 Dec 13;257:128801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128801>

**57.** Yasin A, Ren Y, Li J, Sheng Y, Cao C, Zhang K. Advances in hyaluronic acid for biomedical applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. 2022 Jul 4;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.910290>

**58.** Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal of Biological Macromolecules* [Internet]. 2019 Nov 9;151:1012–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066>

**59.** Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules* [Internet]. 2021 Jul 22;26(15):4429. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26154429>

60. Tamer TM. Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdisciplinary Toxicology* [Internet]. 2013 Sep 1;6(3):111–25. Available from: <https://doi.org/10.2478/intox-2013-0019>
61. Vassallo V, Di Meo C, Toro G, Alfano A, Iolascon G, Schiraldi C. Hyaluronic Acid-Based Injective Medical Devices: In Vitro Characterization of Novel Formulations Containing Biofermentative Unsulfated Chondroitin or Extractive Sulfated One with Cyclodextrins. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Oct 9;16(10):1429. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph16101429>
62. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Frontiers in Veterinary Science* [Internet]. 2019 Jun 25;6. Available from: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>
63. Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry* [Internet]. 2010 Dec 11;82(1):38–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.optm.2010.08.003>
64. Marchesi N, Fahmideh F, Barbieri A, Racchi M, Pascale A, Govoni S. Pharmacological versus Non-Pharmacological and ancillary mechanisms in eye drops used in the treatment of glaucoma. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2022 Jun 27;2. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.933471>
65. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: a Systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2020 Oct 12;12(10):3113. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12103113>
66. Świątkiewicz M, Grieb P. Citicoline for supporting memory in aging humans. *Aging and Disease* [Internet]. 2022 Jan 1;0. Available from: <https://doi.org/10.14336/ad.2022.0913>
67. Grieb P. Citicoline: a food that may improve memory. *Medical Science Review* [Internet]. 2015 Jan 1;2:67–72. Available from: <https://doi.org/10.12659/msrev.894711>
68. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): evidence for a neuroprotective role in

glaucoma. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 18;12(3):793. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12030793>

**69.** Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research* [Internet]. 2019 Jun 23;72:100767. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.06.003>

**70.** Carnevale C, Manni G, Roberti G, Micera A, Bruno L, Cacciamani A, et al. Human vitreous concentrations of citicoline following topical application of citicoline 2% ophthalmic solution. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 Nov 14;14(11):e0224982. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224982>

**71.** OMK1 Citicoline Eye Drop | an official Omikron website [Internet]. Available from: <https://www.citicolineomk1.com/>

**72.** Gilbert B, Alves L. Synergy in plant medicines. *Current Medicinal Chemistry* [Internet]. 2003 Jan 1;10(1):13–20. Available from: <https://doi.org/10.2174/0929867033368583>

**73.** Thomford NE, Senthebane DA, Rowe A, Munro D, Seele P, Maroyi A, et al. Natural Products for Drug discovery in the 21st century: Innovations for Novel Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 May 25;19(6):1578. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>

**74.** Systems Biology as defined by NIH | NIH Intramural Research Program [Internet]. Available from: <https://irp.nih.gov/catalyst/19/6/systems-biology-as-defined-by-nih>

**75.** Giovagnoni E. Substance-based medical devices made of natural substances: An opportunity for therapeutic innovation. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* [Internet]. 2022 Sep 2;2. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.998114>

**76.** Guarino G, Della Corte T, Strollo F, Gentile S. Policaptil Gel Retard in adult subjects with the metabolic syndrome: Efficacy, safety, and tolerability compared to metformin. *Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research &*

Reviews [Internet]. 2021 Apr 8;15(3):901–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.032>

**77.** Mercati V, Agricola ASS. EP1679009A1 - Pharmaceutical and dietetic compositions based on vegetable fibres - Google Patents [Internet]. 2005. Available from: <https://patents.google.com/patent/EP1679009A1/en>

**78.** Greco CM, Garetto S, Montellier E, Liu Y, Chen S, Baldi P, et al. A non-pharmacological therapeutic approach in the gut triggers distal metabolic rewiring capable of ameliorating diet-induced dysfunctions encompassed by metabolic syndrome. Scientific Reports [Internet]. 2020 Jul 31;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69469-y>

**79.** Stagi S, Lapi E, Seminara S, Pelosi P, Del Greco P, Capirchio L, et al. Policaptil Gel Retard® significantly reduces body mass index and hyperinsulinism and may decrease the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents with family history of obesity and T2DM. the Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics [Internet]. 2015 Feb 15;41(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0109-7>

**80.** Guarino G, Strollo F, Della-Corte T, Satta E, Romano C, Alfarone C, et al. Comparison between Policaptil Gel Retard and Metformin by Testing of Temporal Changes in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. Diabetology [Internet]. 2022 Apr 26;3(2):315–27. Available from: <https://doi.org/10.3390/diabetology3020022>

**81.** Marletta M. Regulation 2017/745 on medical devices, two major innovations: 1) the physiological action of devices consisting of natural materials such as vegetal matrices; 2) the chemical-physical-mechanical action of devices made of “substances”, which as such are artificial derivatives. Frontiers in Drug Safety and Regulation [Internet]. 2024 Apr 3;4. Available from: <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1389406>

**82.** Lee S. Systems Biology - a pivotal research methodology for understanding the mechanisms of traditional medicine. Journal of

Pharmacopuncture [Internet]. 2015 Sep 18;18(3):11–8. Available from: <https://doi.org/10.3831/kpi.2015.18.020>

**83.** Rai S, Raj U, Varadwaj PK. Systems Biology: a powerful tool for drug development. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [Internet]. 2018 Dec 31;18(20):1745–54. Available from: <https://doi.org/10.2174/1568026618666181025113226>

**84.** Chaachouay N, Zidane L. Plant-Derived Natural Products: a source for drug discovery and development. *Drugs and Drug Candidates* [Internet]. 2024 Feb 19;3(1):184–207. Available from: <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>

**85.** Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical Devices: Definition, Classification, and Regulatory Implications. *Drug Safety* [Internet]. 2019 Dec 16;43(2):83–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00878-3>

**86.** De Jong WH, Carraway JW, Geertsma RE. In vivo and in vitro testing for the biological safety evaluation of biomaterials and medical devices. In: Elsevier eBooks [Internet]. 2012. p. 120–58. Available from: <https://doi.org/10.1533/9780857096456.2.120>

**87.** Kand'árová H, Pôbiš P. The “Big Three” in biocompatibility testing of medical devices: implementation of alternatives to animal experimentation—are we there yet? *Frontiers in Toxicology* [Internet]. 2024 Jan 8;5. Available from: <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1337468>

**88.** ISO 10993-1:2018 (2018). *Biological evaluation of medical devices. Part 1: evaluation and testing within a risk management process*. Edition 5. Geneva: International Organization for Standardization

**89.** Sündermann J, Bitsch A, Kellner R, Doll T. Is read-across for chemicals comparable to medical device equivalence and where to use it for conformity assessment? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* [Internet]. 2024 Apr 6;149:105622. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105622>

**90.** Street SM, Christian WV. Taring the scales: Weight-of-evidence framework for biocompatibility evaluations. *Regulatory Toxicology and*

Pharmacology [Internet]. 2024 Mar 8;149:105590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105590>

**91.** ISO 10993-5:2009 (2009). *Biological evaluation of medical devices. Part 5: tests for in vitro cytotoxicity*. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization

**92.** ISO 10993-10:2021 (2021). *Biological evaluation of medical devices. Part 10: tests for skin sensitization*. Edition 4. Geneva: International Organization for Standardization

**93.** ISO 10993-4:2017 (2017). *Biological evaluation of medical devices. Part 4: selection of tests for interactions with blood*. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization

**94.** ISO 10993-11:2017 (2017). *Biological evaluation of medical devices. Part 11: tests for systemic toxicity*. Edition 3. Geneva: International Organization for Standardization

**95.** Congenius. Key learnings from ISO 10993-23:2021: Biological evaluation of medical devices – Tests for irritation [Internet]. Congenius. 2022. Available from: <https://congenius.ch/biological-evaluation-medical-devices-tests-for-irritation/>

**96.** Stordeur S, Vinck I, Neyt M, Van Brabandt H, Hulstaert F. Mise sur le marché européen des dispositifs médicaux innovants à haut risque : l'efficacité clinique et la sécurité sont-elles garanties ? *Revue D Épidémiologie Et De Santé Publique* [Internet]. 2013 Mar 8;61(2):105–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.respe.2012.08.004>

**97.** Räägel H, Turley A, Fish T, Franson J, Rollins T, Campbell S, et al. Medical device industry approaches for addressing sources of failing cytotoxicity scores. *Biomedical Instrumentation & Technology* [Internet]. 2021 May 1;55(2):69–84. Available from: <https://doi.org/10.2345/0890-8205-55.2.69>

**98.** Goller S, Turner NJ. The antimicrobial effectiveness and cytotoxicity of the Antibiotic-Loaded Chitosan: ECM scaffolds. *Applied Sciences* [Internet]. 2020 May 16;10(10):3446. Available from: <https://doi.org/10.3390/app10103446>



**99.** Suter G, Cormier S, Barron M. A weight of evidence framework for environmental assessments: Inferring qualities. *Integrated Environmental Assessment and Management* [Internet]. 2017 Jun 14;13(6):1038–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/ieam.1954>

**100.** Suter G, Cormier S, Barron M. A weight of evidence framework for environmental assessments: Inferring quantities. *Integrated Environmental Assessment and Management* [Internet]. 2017 Jun 14;13(6):1045–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/ieam.1953>

**101.** Pistollato F, Madia F, Corvi R, Munn S, Grignard E, Paini A, et al. Current EU regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. *Archives of Toxicology* [Internet]. 2021 Apr 13;95(6):1867–97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03034-y>

**102.** Rocca M, Morford LL, Blanset DL, Halpern WG, Cavagnaro J, Bowman CJ. Applying a weight of evidence approach to the evaluation of developmental toxicity of biopharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* [Internet]. 2018 Jul 24;98:69–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.07.006>

**103.** Strickland J, Haugabrooks E, Allen DG, Balottin LB, Hirabayashi Y, Kleinstreuer NC, et al. International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies. *Critical Reviews in Toxicology* [Internet]. 2023 Aug 9;53(7):385–411. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2240852>

**104.** Tandy J, Le KH, Deane GM, Burns SJ. Cleanability of metal surface finishes found in medical devices and the environment of care. *Biomedical Instrumentation & Technology* [Internet]. 2022 Apr 1;56(2):29–36. Available from: <https://doi.org/10.2345/1943-5967-56.2.29>

**105.** Sussman EM, Oktem B, Isayeva IS, Liu J, Wickramasekara S, Chandrasekar V, et al. Chemical Characterization and Non-targeted analysis of medical device extracts: A review of current approaches, gaps, and emerging

practices. ACS Biomaterials Science & Engineering [Internet]. 2022 Feb 16;8(3):939–63. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01119>

**106.** ISO 10993-17:2023 (2023). Biological evaluation of medical devices. Part 17: toxicological risk assessment of medical device constituents. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization

**107.** Toxicological Risk Assessment of Medical Devices. Available from: <https://www.tuvsud.com/en/industries/healthcare-and-medical-devices/medical-devices-and-ivd/medical-device-testing/toxicological-risk-assessment-of-medical-devices>

**108.** ISO 10993-18:2020 (2020). Biological evaluation of medical devices. Part 18: chemical characterization of medical device materials within a risk management process. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization

**109.** ISO/TS 10993-19:2020 (2020). Biological evaluation of medical devices. Part 19: physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization

**110.** Liu X, Rodeheaver DP, White JC, Wright AM, Walker LM, Zhang F, et al. A comparison of in vitro cytotoxicity assays in medical device regulatory studies. Regulatory Toxicology and Pharmacology [Internet]. 2018 Jun 6;97:24–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.003>

**111.** McDermott O, Kearney B. The value of using real-world evidence as a source of clinical evidence in the European medical device regulations: a mixed methods study. Expert Review of Medical Devices [Internet]. 2023 Dec 2;21(1–2):149–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2291454>

**112.** Pane J, Francisca RDC, Verhamme KMC, Orozco M, Viroux H, Rebollo I, et al. EU postmarket surveillance plans for medical devices. Pharmacoepidemiology and Drug Safety [Internet]. 2019 Jul 18;28(9):1155–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.4859>

**113.** Assistance LPA. Establishing quality specifications for medicines, vaccines and in vitro diagnostics: week of quality 2023 training kit [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924009599>

**114.** Albert DE. Material and chemical characterization for the biological evaluation of medical device biocompatibility. In: Elsevier eBooks [Internet]. 2012. p. 65–94. Available from: <https://doi.org/10.1533/9780857096456.2.63>

**115.** Ensuring medical device effectiveness and safety: a cross--national comparison of approaches to regulation [Internet]. PubMed. 2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772683>

**116.** Umamaheswari D, Muthuraja R, Kumar M, Venkateswarlu BS. Standardization of Herbal Drugs – A Overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research [Internet]. 2021 May 15;68(1). Available from: <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v68i01.033>

**117.** Noviana E, Indrayanto G, Rohman A. Advances in fingerprint analysis for standardization and quality control of herbal medicines. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2022 Jun 2;13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.853023>

**118.** Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. Biotechnology Advances [Internet]. 2015 Aug 15;33(8):1582–614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>

**119.** Bagade S, Patil DD, Shirkhedkar A. Standardization of herbal bioactives. In: Elsevier eBooks [Internet]. 2022. p. 393–407. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-824385-5.00005-4>

**120.** Wang H, Chen Y, Wang L, Liu Q, Yang S, Wang C. Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2023 Sep 25;14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265178>

121. Barba-Ostria C, Carrera-Pacheco SE, Gonzalez-Pastor R, Heredia-Moya J, Mayorga-Ramos A, Rodríguez-Pólit C, et al. Evaluation of biological activity of natural compounds: Current trends and methods. *Molecules* [Internet]. 2022 Jul 13;27(14):4490. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules27144490>
122. Govindaraghavan S, Sucher NJ. Quality assessment of medicinal herbs and their extracts: Criteria and prerequisites for consistent safety and efficacy of herbal medicines. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2015 Apr 18;52:363–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.004>
123. Li Y, Kong D, Fu Y, Sussman MR, Wu H. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2020 Jan 7;148:80–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
124. Ponphaiboon J, Krongrawa W, Aung WW, Chinatangkul N, Limmatvapirat S, Limmatvapirat C. Advances in natural product extraction techniques, electrospun fiber fabrication, and the integration of experimental design: A Comprehensive review. *Molecules* [Internet]. 2023 Jul 2;28(13):5163. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28135163>
125. Klein-Junior LC, De Souza MR, Viaene J, Bresolin TMB, De Gasper AL, Henriques AT, et al. Quality control of herbal medicines: From traditional techniques to state-of-the-art approaches. *Planta Medica* [Internet]. 2021 Aug 19;87(12/13):964–88. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1529-8339>
126. Medical Device Coordination Group, 2021. Guidance on standardisation for medical devices (July 2024), MDCG 2021-5, Rev. 1
127. Görög S. Critical review of reports on impurity and degradation product profiling in the last decade. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [Internet]. 2017 Sep 18;101:2–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.09.012>
128. Singh G, Lu D, Liu C, Hower D. Analytical challenges and recent advances in the identification and quantitation of extractables and leachables in pharmaceutical and medical products. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*

[Internet]. 2021 Apr 2;141:116286. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116286>

**129.** Ram M, Abdin MZ, Khan MA, Jha P. HPTLC Fingerprint analysis: a quality control for authentication of herbal phytochemicals. In: Springer eBooks [Internet]. 2010. p. 105–16. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-14025-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-14025-9_7)

**130.** Sharma A, Chauhan R, Kumar R, Mankotia P, Verma R, Sharma V. A rapid and non-destructive ATR-FTIR spectroscopy method supported by chemometrics for discriminating between facial creams and the classification into herbal and non-herbal brands. *Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [Internet]. 2021 Apr 19;258:119803. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119803>

**131.** Muyumba NW, Mutombo SC, Sheridan H, Nachtergaeel A, Duez P. Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications. *Talanta Open* [Internet]. 2021 Oct 13;4:100070. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100070>

**132.** Indrayanto G. The importance of method validation in herbal drug research. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [Internet]. 2022 Mar 23;214:114735. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114735>

**133.** Hasija M, Sheung A, Rahman N, Ausar SF. Stressed stability techniques for adjuvant formulations. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2016 Oct 7;227–38. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_16)

**134.** Lichtenthaler HK, Buschmann C. Chlorophylls and carotenoids: measurement and characterization by UV-VIS spectroscopy. *Current Protocols in Food Analytical Chemistry* [Internet]. 2001 Aug 1;1(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/0471142913.faf0403s01>

**135.** Shoskes DA, Manickam K. Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis. *World Journal of Urology* [Internet]. 2003 Apr 1;21(2):109–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-003-0332-5>

- 136.** Sebu, Sarma SN, Siwach D, Hasan A, Mittal P, Paul P. Systematic Review on Safety and Efficacy of Saw palmetto as a health Supplement for prostate Health in Adult Males. *Journal of Current Medical Research and Opinion* - [Internet]. 2022 Jun 24; Available from: <https://doi.org/10.52845/CMRO/2022/5-6-3>
- 137.** Bakhaider RB, Hosny KM, Mahier IM, Rizq WY, Safhi AY, Bukhary DM, et al. Development and optimization of a tamsulosin nanostructured lipid carrier loaded with saw palmetto oil and pumpkin seed oil for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Delivery* [Internet]. 2022 Aug 1;29(1):2579–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2105448>
- 138.** Governa P, Giachetti D, Biagi M, Manetti F, De Vico L. Hypothesis on *Serenoa repens* (Bartram) small extract inhibition of prostatic 5 $\alpha$ -reductase through an in silico approach on 5 $\beta$ -reductase x-ray structure. *PeerJ* [Internet]. 2016 Nov 22;4:e2698. Available from: <https://peerj.com/articles/2698/>
- 139.** Champault G, Patel J, Bonnard A. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1984 Sep 1;18(3):461–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02491.x>
- 140.** Liu M, Yin H, Wang F, Tian Y. The therapeutic potential of saw palmetto extract in urological disorders. *Natural Product Communications* [Internet]. 2021 Nov 1;16(11). Available from: <https://doi.org/10.1177/1934578x211059635>
- 141.** Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Feb 8;354(6):557–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa053085>
- 142.** Braeckman J. The extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A multicenter open study. *Current Therapeutic Research* [Internet]. 1994 Jul 1;55(7):776–85. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(05\)80771-4](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(05)80771-4)

**143.** Gogbaidze G, Gogbaidze N, Gogbaidze G, Gogbaidze N. WO2010125408A2 - Prostata-norm rectal suppositories for the treatment of prostatitis - Google Patents [Internet]. 2009. Available from: <https://patents.google.com/patent/WO2010125408A2/en>

**144.** Azadeh F, Gharib FZ, Hosseini SM. Effects of Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract on the Hormones, Serum Biochemicals, and Hematological Parameters in Dogs with Benign Prostatic Hyperplasia. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2022 Dec 9;2022:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/8962889>

**145.** Prema P, Boobalan T, Arun A, Rameshkumar K, Babu RS, Veeramanikandan V, et al. Green tea extract mediated biogenic synthesis of gold nanoparticles with potent anti-proliferative effect against PC-3 human prostate cancer cells. Materials Letters [Internet]. 2021 Sep 20;306:130882. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2021.130882>

**146.** Ying J, Zhou MJ, Chen HY, Chen L, Zhang W, Ji J, et al. Effect of Essential Oil on Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial. Chinese Journal of Integrative Medicine [Internet]. 2018 Jun 8;25(2):91–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11655-018-2797-5>

**147.** Di Vico T, Durante J, Polito C, Tognarelli A, Canale D, Caglieresi C, et al. Pumpkin seeds, Centella asiatica, Boswellia, Helichrysum, acetate vitamin E, Melaleuca alternifolia and hyaluronic acid phytocomplex monotherapy effects in patients with chronic pelvic pain syndrome. Minerva Urologica E Nefrologica [Internet]. 2020 Apr 1;72(2). Available from: <https://doi.org/10.23736/s0393-2249.19.03450-7>

**148.** Nomikos T, Gioti K, Tsoukala M, Tenta R. Pumpkin seed extracts inhibit proliferation and induce autophagy in PC-3 androgen insensitive prostate cancer cells. Journal of Medicinal Food [Internet]. 2021 May 12;24(10):1076–82. Available from: <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0200>

**149.** Minerva Urologica e Nefrologica 2012 June;64(2):135-41 [Internet]. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-urology-nephrology/article.php?cod=R19Y2012N02A0135#>

**150.** Choi YJ, Fan M, Wedamulla NE, Tang Y, Bae SM, Hwang JY, et al. Inhibitory effects of *Centella asiatica* (L.) Urban on enlarged prostate through androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. Food & Function [Internet]. 2022 Jan 1;13(19):10235–47. Available from: <https://doi.org/10.1039/d2fo00841f>

**151.** Lai YW, Wang SW, Lin CL, Chen SS, Lin KH, Lee YT, et al. Asiatic acid exhibits antimetastatic activity in human prostate cancer cells by modulating the MZF-1/Elk-1/Snail signaling axis. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2023 May 18;951:175770. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175770>

**152.** 马吉胜, 姜潮, 赫玉芳, 南敏伦, 赵全成. CN102579528B - Medicine composition for preventing and curing prostatic diseases - Google Patents [Internet]. 2012. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN102579528B/en>

**153.** Presicce F, Barrese F, Cantiani A, Filianoti A, Tuzzolo D, Di Palma P, et al. Boswellia resin extract and propolis derived polyphenols in patients with type III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An Italian prospective multicenter study. Asian Journal of Urology [Internet]. 2021 Sep 11;9(2):139–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2021.09.002>

**154.** Cindolo L, Fabiani A, Vitelli D, Cianci F, Gatti L, Ghidini N, et al. Variation of inflammatory indexes in patients with chronic abacterial prostatitis treated with an herbal compound/extract. Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia [Internet]. 2023 Jun 13;95(2). Available from: <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11441>

**155.** Liu YQ, Wang SK, Xu QQ, Yuan HQ, Guo YX, Wang Q, et al. Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid suppresses docetaxel-resistant prostate cancer cells in vitro and in vivo by blocking Akt and Stat3 signaling, thus suppressing chemoresistant stem cell-like properties. Acta Pharmacologica Sinica [Internet]. 2018 Aug 31;40(5):689–98. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0157-9>



- 156.** Yuan HQ, Kong F, Wang XL, Young CYF, Hu XY, Lou HX. Inhibitory effect of acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid on androgen receptor by interference of Sp1 binding activity in prostate cancer cells. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2008 Mar 16;75(11):2112–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.03.005>
- 157.** Huang M, Badmaev V, Ding Y, Liu Y, Xie J, Ho C. Anti-tumor and anti-carcinogenic activities of triterpenoid,  $\beta$ -boswellic acid. *BioFactors* [Internet]. 2000 Jan 1;13(1–4):225–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/biof.5520130135>
- 158.** Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *PubMed* [Internet]. 2011 May 1;73(3):255–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457547>
- 159.** Czinner E, Hagymási K, Blázovics A, Kéry Á, Szőke É, Lemberkovics É. In vitro antioxidant properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2000 Dec 1;73(3):437–43. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00304-4](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00304-4)
- 160.** Galeone G, Spadavecchia R, Balducci MT, Pagliarulo V. Ruolo di Proxelan nel trattamento delle prostatiti croniche. Risultati di un trial randomizzato [The role of Proxelan in the treatment of chronic prostatitis. Results of a randomized trial]. *Minerva Urol Nefrol.* 2012 Jun;64(2):135–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617307/>
- 161.** Pekmezci E, Türkoğlu M. The Effects of *Helichrysum italicum* Extract on the Extracellular Matrix of the Skin. *Acta Medica Academica* [Internet]. 2024 Jan 25;52(3):182–7. Available from: <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.425>
- 162.** Djihane B, Wafa N, Elkhamssa S, Pedro DHJ, Maria AE, Mihoub ZM. Chemical constituents of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2016 Nov 12;25(5):780–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.11.001>

**163.** Glumac M, Jažo Z, Paštar V, Golemac A, Čulić VČ, Bektić S, et al. Chemical Profiling and Bioactivity Assessment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. Essential Oil: Exploring Pure Compounds and Synergistic Combinations. *Molecules* [Internet]. 2023 Jul 9;28(14):5299. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28145299>

**164.** Ahmad Samhan K. Tratamiento de las afecciones prostáticas con la combinacion de "prunus" africana y benzidamina [Treatment of prostatic disorders with a combination of *Prunus africana* and benzidamine]. *Arch Esp Urol*. 1980 Jul-Aug;33(4):417-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7008706/>

**165.** Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, Besch-Williford C, Greenberg NM, MacDonald RS, et al. Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer in vitro and in vivo. *Endocrine* [Internet]. 2007 May 5;31(1):72–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-007-0014-y>

**166.** Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L. A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourology and Urodynamics* [Internet]. 2007 Mar 30;26(4):458–63. Available from: <https://doi.org/10.1002/nau.20136>

**167.** Wilt TJ, Ishani A. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Library* [Internet]. 1998 Jan 26; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001044>

**168.** Salinas-Casado J, Esteban-Fuertes M, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmo JM. Revisión sobre la experiencia y evidencias del *Pygeum africanum* en Urología. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2019 Oct 16;44(1):9–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.08.002>

**169.** Stolarczyk M, Piwowski JP, Granica S, Stefańska J, Naruszewicz M, Kiss AK. Extracts from *Epilobium* sp. Herbs, Their Components and Gut Microbiota Metabolites of *Epilobium* Ellagitannins, Urolithins, Inhibit Hormone-Dependent Prostate Cancer Cells-(LNCaP) Proliferation and PSA Secretion. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2013 Feb 25;27(12):1842–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.4941>

**170.** Riflog 10 Suppositories [Internet]. Pharmalite. 2024. Available from: <https://pharmalite.com/en/product/riflog-10-suppositories/>

**171.** Al-Musawi J. The effect of epilobium parviflorum in B.P.H., in comparison to tamsulosin and prazosin. Journal of Pharmaceutical Negative Results [Internet]. 2022 Jan 1;13(3). Available from: <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.03.008>

**172.** Silva D, Ferreira MS, Sousa-Lobo JM, Cruz MT, Almeida IF. Anti-Inflammatory Activity of Calendula officinalis L. Flower Extract. Cosmetics [Internet]. 2021 Apr 25;8(2):31. Available from: <https://doi.org/10.3390/cosmetics8020031>

**173.** Danielski L, Campos LMAS, Bresciani LFV, Hense H, Yunes RA, Ferreira SRS. Marigold (*Calendula officinalis* L.) oleoresin: Solubility in SC-CO<sub>2</sub> and composition profile. Chemical Engineering and Processing - Process Intensification [Internet]. 2007 Feb 1;46(2):99–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2006.05.004>

**174.** Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the NA<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase of the benign prostatic hyperplasia<sup>1</sup>. Planta Medica [Internet]. 1994 Feb 1;60(01):30–3. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-959402>

**175.** Hryb D, Khan M, Romas N, Rosner W. The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle(*Urtica dioica*)on the Interaction of SHBG with its Receptor on Human Prostatic Membranes. Planta Medica [Internet]. 1995 Feb 1;61(01):31–2. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957993>

**176.** Lichius J, Muth C. The inhibition effects of *Urtica dioica* Root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. Planta Medica [Internet]. 1997 Aug 1;63(04):307–10. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957688>

**177.** Wagner H, Willer F, Samtleben R, Boos G. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. Phytomedicine [Internet]. 1994 Dec 1;1(3):213–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(11\)80068-1](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(11)80068-1)

**178.** Safarinejad MR. *Urtica dioica* for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* [Internet]. 2005 Jan 1;5(4):1–11. Available from: [https://doi.org/10.1080/j157v05n04\\_01](https://doi.org/10.1080/j157v05n04_01)

**179.** XFarma. Langiron suppository for prostatitis 14 suppositories [Internet]. XFarma. Available from: <https://www.xfarma.it/en/langiron-suppository-for-prostatitis-14-suppositories.html>

**180.** Randelović M, Dimitrijević M, Otašević S, Stanojević L, Iščlamović M, Ignjatović A, et al. Antifungal Activity and Type of Interaction of *Melissa officinalis* Essential Oil with Antimycotics against Biofilms of Multidrug-Resistant *Candida* Isolates from Vulvovaginal Mucosa. *Journal of Fungi* [Internet]. 2023 Nov 4;9(11):1080. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof9111080>

**181.** Karpiński TM, Ożarowski M, Seremak-Mrozikiewicz A, Wolski H. Anti-*Candida* and antibiofilm activity of selected Lamiaceae essential oils. *Frontiers in Bioscience-Landmark* [Internet]. 2023 Feb 16;28(2). Available from: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2802028>

**182.** Abbasi MM, Dadkhah N, Shahnazi M, Parvin N. Protective Effects of *Melissa officinalis* (Lemon Balm) on Sperm Parameters and Spermatogenesis Quality in Rats Exposed to Lead. *Iranian Red Crescent Medical Journal* [Internet]. 2016 Aug 9;18(12). Available from: <https://doi.org/10.5812/ircmj.31798>

**183.** Mabrouki H, Duarte CMM, Akretche DE. Estimation of Total Phenolic Contents and In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Various Solvent Extracts of *Melissa officinalis* L. *Arabian Journal for Science and Engineering* [Internet]. 2017 Nov 27;43(7):3349–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13369-017-3000-6>

**184.** Jabri MA, Wannes D, Hajji N, Sakly M, Marzouki L, Sebai H. Role of laxative and antioxidant properties of *Malva sylvestris* leaves in constipation treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2017 Feb 17;89:29–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.020>

**185.** Moeini R, Farhan F, Mofid B, Rezaeizadeh H, Gorji N, Ghobadi A, et al. The effect of the combination of *Malva sylvestris* L. and *Althaea digitata* Boiss.

on prevention of acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. Journal of Herbal Medicine [Internet]. 2018 Feb 2;12:16–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.01.005>

**186.** Магазин PKI. Phytocandles Prostarin-QD 10 pcs. Carpathian plant - prevention and treatment of chronic prostatitis [Internet]. Рослина Карпат Інтернет Магазин. 2023. Available from: <https://karpatplant.com.ua/en/phytocandles-prostaryn-qd-10-pcs-prevention-and-treatment-of-chronic-prostatitis>

**187.** Stevens JF, Hart H 't, Hendriks H, Malingr TM. Alkaloids of the Sedum acre-group (Crassulaceae). Plant Systematics and Evolution [Internet]. 1993 Jan 1;185(3–4):207–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf00937658>

**188.** Agnieszka G, Mariola D, Anna P, Piotr K, Natalia W, Aneta S, et al. Qualitative and quantitative analyses of bioactive compounds from ex vitro Chamaenerion angustifolium (L.) (Epilobium angustifolium) herb in different harvest times. Industrial Crops and Products [Internet]. 2018 Jun 30;123:208–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.010>

**189.** Kaškonienė V, Stankevičius M, Drevinskas T, Akuneca I, Kaškonas P, Bimbraitė-Survilienė K, et al. Evaluation of phytochemical composition of fresh and dried raw material of introduced Chamerion angustifolium L. using chromatographic, spectrophotometric and chemometric techniques. Phytochemistry [Internet]. 2015 Feb 25;115:184–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.02.005>

**190.** Singh BN, Saha C, Galun D, Upreti DK, Bayry J, Kaveri SV. European Viscum album: a potent phytotherapeutic agent with multifarious phytochemicals, pharmacological properties and clinical evidence. RSC Advances [Internet]. 2016 Jan 1;6(28):23837–57. Available from: <https://doi.org/10.1039/c5ra27381a>

**191.** Urech K, Baumgartner S. Chemical Constituents of *Viscum album* L.: Implications for the Pharmaceutical Preparation of Mistletoe. In: Translational research in biomedicine [Internet]. 2015. p. 11–23. Available from: <https://doi.org/10.1159/000375422>

192. Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. Natural Product Research [Internet]. 2015 Mar 27;30(4):373–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1022776>
193. Masaki H, Atsumi T, Sakurai H. Evaluation of superoxide scavenging activities of hamamelis extract and hamamelitannin. Free Radical Research Communications [Internet]. 1993 Jan 1;19(5):333–40. Available from: <https://doi.org/10.3109/10715769309056522>
194. Haenal Hamamelis suppository, 10 [Internet]. ApoZona. Available from: <https://apozona.com/product/haenal-hamamelis-suppository-10/>
195. Qinna NA. Safety profile of suppository *Hamamelis virginiana* leaf extract. Journal of Medicinal Plants Research [Internet]. 2013 Sep 25;7(36):2669–79. Available from: [https://www.academicjournals.org/article/article1380729293\\_Qinna.pdf](https://www.academicjournals.org/article/article1380729293_Qinna.pdf)
196. Boyko MI, Chornokulskiy IS. Clinical efficacy suppositories «Prostalin forte» in the treatment of patients with chronic prostatitis. Urologiya [Internet]. 2018 Dec 7;21(1). Available from: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.21.1.2017.150137>
197. Ortega AB, Garcia AC, Szekely E, Škerget M, Knez Ž. Supercritical fluid extraction from Saw Palmetto berries at a pressure range between 300bar and 450bar. The Journal of Supercritical Fluids [Internet]. 2016 Nov 9;120:132–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.11.003>
198. Assessment report on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus [Internet]. European Medicines Agency; 2015 Nov. Report No.: EMA/HMPC/137250/2013. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf)
199. Nitta N, 新田奈美, Yamaguchi Y, 山口泰永, Kuwabara H, 桑原浩誠, et al. JP2005336165A - Saw palmetto extract composition and method for producing saw palmetto extract - Google Patents [Internet]. 2004. Available from: <https://patents.google.com/patent/JP2005336165A/en>

**200.** Marti G, Joulia P, Amiel A, Fabre B, David B, Fabre N, et al. Comparison of the Phytochemical Composition of *Serenoa repens* Extracts by a Multiplexed Metabolomic Approach. *Molecules* [Internet]. 2019 Jun 13;24(12):2208. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules24122208>

**201.** Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* [Internet]. 2004 Aug 3;7(3):195–200. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500746>

**202.** Goldmann WH, Sharma AL, Currier SJ, Johnston PD, Rana A, Sharma CP. SAW PALMETTO BERRY EXTRACT INHIBITS CELL GROWTH AND COX-2 EXPRESSION IN PROSTATIC CANCER CELLS. *Cell Biology International* [Internet]. 2001 Nov 1;25(11):1117–24. Available from: <https://doi.org/10.1006/cbir.2001.0779>

**203.** Sudeep HV, Venkatakrishna K, Amrutharaj B, Anitha N, Shyamprasad K. A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO<sub>2</sub> extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2019 Oct 17;19(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>

**204.** Greenlaw D, Pais P, Rull S, Villar A. Determination of the potency of a novel saw palmetto supercritical CO<sub>2</sub> extract (SPSE) for 5 $\alpha$ -reductase isoform II inhibition using a cell-free in vitro test system. *Research and Reports in Urology* [Internet]. 2016 Apr 1;41. Available from: <https://doi.org/10.2147/rru.s96576>

**205.** Chislett B, Chen D, Perera ML, Chung E, Bolton D, Qu LG. 5-alpha reductase inhibitors use in prostatic disease and beyond. *Translational Andrology and Urology* [Internet]. 2023 Mar 1;12(3):487–96. Available from: <https://doi.org/10.21037/tau-22-690>

**206.** Barry MJ, Meleth S, Lee JY, Kreder KJ, Avins AL, Nickel JC, et al. Effect of increasing doses of Saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms.

JAMA [Internet]. 2011 Sep 27;306(12):1344. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1364>

**207.** General Specification Lovage Root CO<sub>2</sub>-to Extract Type No. 015.002 [Internet]. FLAVEX Naturextrakte GmbH; 2022 Nov. Report No.: Version No. 015.002\_05\_S. Available from: [https://www.flavex.com/wp-content/uploads/2021/Spezi/EN\\_Spezi\\_Lovage\\_Root\\_CO2-to\\_extract\\_015\\_002.pdf](https://www.flavex.com/wp-content/uploads/2021/Spezi/EN_Spezi_Lovage_Root_CO2-to_extract_015_002.pdf)

**208.** Kemzūraitė A, Venskutonis PR, Navikienė D. Processing of Lovage into High-Value Components Using Supercritical CO<sub>2</sub> and Pressurized Liquid Extraction. Chemical Engineering & Technology [Internet]. 2014 Jul 3;37(11):1854–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/ceat.201300735>

**209.** Cu JQ, Pu F, Shi Y, Perineau F, Delmas M, Gaset A. The Chemical Composition of Lovage Headspace and Essential Oils Produced by Solvent Extraction with Various Solvents. Journal of Essential Oil Research [Internet]. 1990 Mar 1;2(2):53–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/10412905.1990.9697823>

**210.** Daukšas E, Venskutonis PR, Sivik B, Nillson T. Effect of fast CO<sub>2</sub> pressure changes on the yield of lovage (*Levisticum officinale* Koch.) and celery (*Apium graveolens* L.) extracts. The Journal of Supercritical Fluids [Internet]. 2002 Apr 1;22(3):201–10. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0896-8446\(01\)00115-2](https://doi.org/10.1016/s0896-8446(01)00115-2)

**211.** Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Annals of Translational Medicine [Internet]. 2017 Jan 1;5:30. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.32>

**212.** Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Levisticum officinale* Koch, radix [Internet]. European Medicines Agency; 2012 Mar. Report No.: EMA/HMPC/524623/2011. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-levisticum-officinale-koch-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-levisticum-officinale-koch-radix_en.pdf)



**213.** Petrovic L, Lepojevic Z, Sovilj V, Adamovic D, Tesevic V. An investigation of CO<sub>2</sub> extraction of marigold (*Calendula officinalis* L.). Journal of the Serbian Chemical Society [Internet]. 2007 Jan 1;72(4):407–13. Available from: <https://doi.org/10.2298/jsc0704407p>

**214.** Hamburger M, Adler S, Baumann D, Förg A, Weinreich B. Preparative purification of the major anti-inflammatory triterpenoid esters from Marigold (*Calendula officinalis*). Fitoterapia [Internet]. 2003 May 12;74(4):328–38. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(03\)00051-0](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(03)00051-0)

**215.** European Union Herbal Monograph on *Calendula officinalis* L., Flos [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018 Mar. Report No.: EMA/HMPC/437450/2017. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-calendula-officinalis-l-flos-revision-1_en.pdf)

**216.** Allen LV. Suppositories as drug delivery systems. Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control [Internet]. 1997 Jan 1;5(2):17–26. Available from: [https://doi.org/10.1300/j088v05n02\\_03](https://doi.org/10.1300/j088v05n02_03)

**217.** Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. Clinical Medicine [Internet]. 2013 Feb 1;13(1):7–12. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-7>

**218.** Başaran N, Pashı D, Başaran AA. Unpredictable adverse effects of herbal products. Food and Chemical Toxicology [Internet]. 2021 Dec 9;159:112762. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112762>

**219.** Kumar A, Kolay A, Havelikar U. Modern Aspects of Suppositories: A review. European Journal of Pharmaceutical Research [Internet]. 2023 Aug 31;3(4):23–9. Available from: <https://doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.4.68>

**220.** Y. V. Levachkova. METHODOLOGY OF CREATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES ON THE BASIS OF NATURAL AND SYNTHETIC SUBSNANCES. УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІ. 2009;3(5):23–7

**221.** ISO 10993-2:2006 (2006) “Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements”. Edition 2. Geneva: International Organization for Standardization

**222.** Nikitaiev SV. EVALUATION OF VESICoureTERAL REFLUX IN NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION AND CHOICE OF TREATMENT STRATEGY. Clinical and Preventive Medicine [Internet]. 2023 Nov 22;(5):17–24. Available from: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2023.03>

**223.** Gorpynchenko, I., Gurzhenko, Y., & Fedorchuk, A. (2013). Study of modification of biochemical parameters of ejaculate in excretory-toxic infertility in men under the influence of the drug Pravenor. Health of Man, 2013; (1), 143-147

**224.** Гурженко ЮМ, Спиридоненко ВВ, Федорук ОС. Experience of application of combined treatment patients with chronic non-spectacular prostate with using polycomponent medicine and alpha adrenoblockators. Health of Man [Internet]. 2018 Jul 23;(2):77–82. Available from: <https://doi.org/10.30841/2307-5090.2.2018.148977>

**225.** Goroviy V.I., Golovenko V.P., Kostyuchenko S.A. Experience in the use of phytochemical prostate protector Pravenor® in the complex therapy of patients with chronic abacterial prostatitis (category IIIB). Men's health. 2014.1 (48): 114-118

**226.** Горпинченко П, Ситенко АМ. Modern trends in the complex therapy of patients with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms on a background of benign prostatic hyperplasia. Health of Man [Internet]. 2016 Jan 13;0(1(56)):114–20. Available from: [https://doi.org/10.30841/2307-5090.1\(56\).2016.95425](https://doi.org/10.30841/2307-5090.1(56).2016.95425)

**227.** Gorpynchenko I, Gurzhenko Y, Spyrydonenko V. Analysis of the effectiveness of various types of conservative therapy for chronic bacterial prostatitis. Health of Man [Internet]. 2021 Sep 30;(3):35–48. Available from: <https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2021.246209>

**228.** Gorpynchenko, I., Romanyuk, M., Aksonov, P., & Korniyenko, O.. Suppositories Pravenor – a new word in phytoprophylaxis of prostatic diseases.

Health of Man, 2015; 3(54), 65–69. [https://doi.org/10.30841/2307-5090.3\(54\).2015.105400](https://doi.org/10.30841/2307-5090.3(54).2015.105400)

**229.** Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Library [Internet]. 2012 Dec 6; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001423.pub3>

**230.** Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol. 2002 May;41(5):497-506; discussion 506-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074791/>

**231.** Trivisonno LF, Sgarbossa N, Alvez GA, Fieiras C, Liquitay CME, Jung JH, et al. Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis. Investigative and Clinical Urology [Internet]. 2021 Jan 1;62(5):520. Available from: <https://doi.org/10.4111/icu.20210254>

**232.** Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. Prostate. 1996;29:231–240. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199610\)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E)

**233.** Penugonda K, Lindshield B. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. Nutrients [Internet]. 2013 Sep 13;5(9):3617–33. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu5093617>

**234.** Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology [Internet]. 2000 Apr 1;55(4):533–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00593-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00593-2)

**235.** Vela-Navarrete R, Escribano-Burgos M, Farré AL, García-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. SERENOA REPENS TREATMENT MODIFIES

BAX/BCL-2 INDEX EXPRESSION AND CASPASE-3 ACTIVITY IN PROSTATIC TISSUE FROM PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. The Journal of Urology [Internet]. 2005 Jan 7;173(2):507–10. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000150533.94952.25>

**236.** Colado-Velázquez JI, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras J, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa Repens* on Oxidative Stress, Inflammatory and Growth Factors in Obese Wistar Rats with Benign Prostatic Hyperplasia. Phytotherapy Research [Internet]. 2015 Jun 24;29(10):1525–31. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.5406>

**237.** Sirab N, Robert G, Fasolo V, Descazeaud A, Vacherot F, Taille A, et al. Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation Related-Genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2013 Jul 10;14(7):14301–20. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms140714301>

**238.** Stamatiou K, Pierris N. *Serenoa repens* extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long term observational study. Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia [Internet]. 2013 Dec 31;85(4):190. Available from: <https://doi.org/10.4081/aiua.2013.4.190>

**239.** De Monte C, Carradori S, Granese A, Di Pierro GB, Leonardo C, De Nunzio C. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. BMC Urology [Internet]. 2014 Aug 11;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-63>

**240.** Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category-iii prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Current Urology Reports [Internet]. 2005 Aug 1;6(4):290–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11934-005-0026-1>

**241.** Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 15;67(6):1281-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12674456/>

**242.** Djavan B, Fong YK, Chaudry A, Reissigl A, Anagnostou T, Bagheri F, et al. Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. *World Journal of Urology* [Internet]. 2005 Sep 1;23(4):253–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0005-7>

**243.** Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology* [Internet]. 2002 Nov 1;20(5):285–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-002-0293-0>

**244.** Schinkovitz A, Stavri M, Gibbons S, Bucar F. Antimycobacterial polyacetylenes from *Levisticum officinale*. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2008 Mar 18;22(5):681–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.2408>

**245.** Metzger BT, Barnes DM, Reed JD. Purple Carrot (*Daucus carota* L.) Polyacetylenes Decrease Lipopolysaccharide-Induced Expression of Inflammatory Proteins in Macrophage and Endothelial Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [Internet]. 2008 Apr 24;56(10):3554–60. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf073494t>

**246.** Ciocarlan A, Dragalin I, Aricu A, Lupascu L, Ciocarlan N, Popescu V. Chemical composition and antimicrobial activity of the *Levisticum officinale* W.D.J. Koch essential oil. *Chemistry Journal of Moldova* [Internet]. 2018 Nov 1;13(2):63–8. Available from: <https://doi.org/10.19261/cjm.2018.514>

**247.** Sertel, S. Chemical Composition and antiproliferative activity of essential oil from the leaves of a medicinal herb, *Levisticum officinale*, against UMSCC1 head and neck squamous carcinoma cells. / S. Sertel, T. Eichhorn, P.K. Plinkert, T. Efferth // *Anticancer Res.* – 2011 – Vol. 31(1). – P. 185-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273597/>

248. Gijbels MJ, Scheffer JJ, Svendsen AB. Phthalides in the Essential Oil from Roots of *Levisticum officinale*\*. *Planta Medica* [Internet]. 1982 Apr 1;44(04):207–11. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2007-971448>
249. Santos PAG, Figueiredo AC, Oliveira MM, Barroso JG, Pedro LG, Deans SG, et al. Growth and essential oil composition of hairy root cultures of *Levisticum officinale* W.D.J. Koch (lovage). *Plant Science* [Internet]. 2005 Jan 6;168(4):1089–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2004.12.009>
250. Kalvatchev Z, Walder R, Garzaro D. Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 1997 Apr 1;51(4):176–80. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(97\)85587-4](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(97)85587-4)
251. Pérez-Carreón JI, Cruz-Jiménez G, Licea-Vega JA, Popoca EA, Fazenda SF, Villa-Treviño S. Genotoxic and anti-genotoxic properties of *Calendula officinalis* extracts in rat liver cell cultures treated with diethylnitrosamine. *Toxicology in Vitro* [Internet]. 2002 Jun 1;16(3):253–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(02\)00005-x](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(02)00005-x)
252. Yoshikawa M, Murakami T, Kishi A, Kageura T, Matsuda H. Medicinal Flowers. III. Marigold. (1): Hypoglycemic, Gastric Emptying Inhibitory, and Gastroprotective Principles and New Oleanane-Type Triterpene Oligoglycosides, Calendasaponins A, B, C, and D, from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. 2001 Jan 1;49(7):863–70. Available from: <https://doi.org/10.1248/cpb.49.863>
253. Jiménez-Medina E, Garcia-Lora A, Paco L, Algarra I, Collado A, Garrido F. A new extract of the plant *calendula officinalis* produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. *BMC Cancer* [Internet]. 2006 May 5;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-119>
254. Efstratiou E, Hussain AI, Nigam PS, Moore JE, Ayub MA, Rao JR. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complementary Therapies*

in Clinical Practice [Internet]. 2012 Apr 25;18(3):173–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.02.003>

**255.** Preethi KC, Kuttan G, Kuttan R. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action. *Indian J Exp Biol*. 2009 Feb;47(2):113-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19374166/>

**256.** Lovecka P, Lipov J, Thumova K, Macurkova A. Characterization of Biologically Active Substances from *Calendula officinalis*. *Current Pharmaceutical Biotechnology* [Internet]. 2018 Feb 27;18(14):1167–74. Available from: <https://doi.org/10.2174/1389201019666180226151910>

**257.** Loggia R, Tubaro A, Sosa S, Becker H, Saar St, Isaac O. The role of triterpenoids in the topical Anti-Inflammatory activity of *Calendula officinalis* Flowers. *Planta Medica* [Internet]. 1994 Dec 1;60(06):516–20. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-959562>

**258.** Klouchek-Popova E, Popov A, Pavlova N, Krūsteva S. Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from *Calendula officinalis*. *Acta Physiol Pharmacol Bulg*. 1982;8(4):63-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7185264/>

**259.** Elias R, De Méo M, Vidal-Ollivier E, Laget M, Balansard G, Dumenil G. Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L., *C. arvensis* L. and *Hedera helix* L. *Mutagenesis* [Internet]. 1990 Jan 1;5(4):327–32. Available from: <https://doi.org/10.1093/mutage/5.4.327>

**260.** Jambor T, Arvay J, Tvrdá E, Kovacik A, Greifova H, Lukac N. The effect of *Apium Graveolens* L., *Levisticum Officinale* and *Calendula Officinalis* L. on cell viability, membrane integrity, steroidogenesis, and intercellular communication in mice Leydig cells in vitro. *Physiological Research* [Internet]. 2021 Aug 31;615–25. Available from: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934675>

**261.** E-Posters. *Global Spine Journal* [Internet]. 2021 Oct 1;11(2\_suppl):214S-561S. Available from: <https://doi.org/10.1177/21925682211047969>

## ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з навчальної роботи  
Національного технічного університету  
України «Київський політехнічний  
інститут імені Ігоря Сікорського»



Михайло БЕЗУГЛИЙ

«23» січня 2025 р.

## ДОВІДКА ПРО ВИКОРИСТАННЯ

результатів дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни  
«Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками  
інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією»  
в освітньому процесі кафедри трансляційної медичної біоінженерії  
Національного технічного університету України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Ми, ті що нижче підписалися, комісія у складі: завідувач кафедри трансляційної медичної біоінженерії, к.т.н., доц. Бесараб О.Б., доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії, к.фарм.н, доц. Голембіовська О.І., декан факультету біомедичної інженерії, д.б.н., проф. Галкін О.Ю., склали акт про використання результатів дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 163 Біомедична інженерія у навчальному процесі кафедри трансляційної медичної біоінженерії, а саме: результати роботи враховано при розробленні навчальних програм (силабусів) та впроваджено з 2023/24 н.р. у викладання дисциплін «Системи забезпечення якості у біомедичній інженерії та біофармації» та «Регуляторні відносини у біомедичній інженерії та біофармації» (магістерський рівень вищої освіти) для здобувачів спеціальності 163 Біомедична інженерія.

Зав. каф. ТМБ, к.т.н., доц.

Олександр БЕСАРАБ

Доц. каф. ТМБ, к.фарм.н., доц.

Олена ГОЛЕМБІОВСЬКА

Декан ФБМІ, д.б.н., проф.

Олександр ГАЛКІН



## ДОДАТОК Б

PRO PHARMA

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник генерального директора з операційних питань ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»



Ярослава ЗАГОЛДНА

2024 р.

## ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією» у виробничому процесі ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»

Ми, ті що нижче підписалися, комісія у складі: заступника начальника відділу регуляторних відносин, менеджменту якості та науково-технічних розробок Добрянської І.Я., керівника групи з науково-технічних розробок Мельник В.А., склали цю довідку про використання результатів дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками інвазивного медичного виробу із простатопротекторною дією» у виробничому процесі ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА». На основі виконаної дисертаційної роботи на підприємстві були удосконалені регуляторні підходи до класифікації медичних виробів, що містять у складі біологічно активні речовини. Було впроваджено в основу існуючих технічних стандартів підприємства підходи щодо ідентифікації та оцінки ризиків для забезпечення якості та безпеки інвазивних медичних виробів. Отримані результати дисертаційної роботи щодо розробленої рецептури ректальних супозиторіїв із простатопротекторними властивостями, їх біологічного оцінювання, аналізу ризиків та клінічного оцінювання використано для розробки відповідних частин технічної документації для впровадження у виробництва та подальшої сертифікації в акредитованих органах з оцінки відповідності.

Комісія дійшла висновку, що результати дисертаційної роботи Дмитренко Олександри Василівни мають високу наукову та практичну цінність, яка сприяє підвищенню ефективності та безпеки медичних виробів, що виробляються ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА».

Заступник начальника відділу  
регуляторних відносин, менеджменту  
якості та науково-технічних розробок

Ірина ДОБРЯНСЬКА

Керівника групи з науково-технічних  
розробок

Вікторія МЕЛЬНИК

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА»  
Юридична Адреса: Україна, 03170, м. Київ, вул. Перемоги, буд. 9, оф. 20, тел./факс: (044) 422-50-70/77;  
Банківські реквізити: Р/Р 2600421190 в ПАТ «ПУМБ» у м. Києві, МФО 334851, ЄДРПОУ 34414427.  
Індивідуальний податковий номер 344144226552

## ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «УКРМЕДСЕРТ»



Іван БАВИКІН

2025 р.

АКТ

## впровадження науково-методичної розробки

Об'єкт впровадження: дисертаційна робота Дмитренко Олександри Василівни «Науково-технічні принципи стандартизації та управління ризиками для івазивного медичного виробу із простатопротекторною дією» (наукові керівники: д.б.н., проф. Галкін О.Ю., к.фарм.н., доц. Голембіовська О.І.).

Джерело науково-технічної інформації:

Статті:

- Dmytrenko O.V., Arkhipova M.A., Starosyla D.B., Rybalko S.L., Gevorkyan M., Galkin A.Yu. Biological Evaluation of Medical Devices in the Form of Suppositories for Rectal and Vaginal Use. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021; 5(4): 228-237. <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.4.249082>
- Dmytrenko O., Lutsenko T., Dmytrenko A., Beshpalova O. Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*. 2024; 9(2): 407-425. <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>
- Holeymbiovska O., Dmytrenko O. Synergistic Suppository Herbal Formulation for Prostatitis Treatment. *Біомедична інженерія і технологія*. 2024; 15: 1-16. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/70603>
- Golembiovska O., Dmytrenko O., Galkin A. Design and development of novel herbal suppository formulation for prostatitis treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024; 8(4): 23-38. <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317124>

Монографія:

- Efficiency and safety issues of modern multi-component herbal medicines: Monograph / Galkin A., Gorchakova N., Zaychenko G., Golembiovska O., Bondarenko L., Dmytrenko O., Arkhypova M.; Editors: A. Galkin, N. Gorchakova. – Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Publ. house “Polytechnica”, 2024. – 264 p. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/67867>

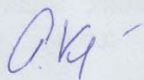
Підрозділ, відповідальний за впровадження: Орган оцінки відповідності ТОВ "УКРМЕДСЕРТ" (призначений Мінекономіки України, за ідентифікаційним номером UA.TR.099).



Результати апробації та впровадження: Проведений дисертантом аналіз сучасних європейських та українських нормативно-правових документів у сфері регулювання обігу медичних виробів виявив термінологічні розбіжності, що утруднює впровадження сучасних підходів до оцінки відповідності та класифікації медичних виробів. Обґрунтовано дисертантом методичні підходи до підвищення ефективності процедур оцінки відповідності медичних виробів, що містять біологічно активні речовини, використовуються в органі із оцінки відповідності.

*Відповідальний за впровадження:*

**Головний аудитор,  
заступник керівника органу  
із оцінки відповідності –  
ТОВ «УКРМЕДСЕРТ»**



**Анатолій КОМАР**

## ДОДАТОК Г

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Статті:**

1. **Dmytrenko O.V.**, Arkhipova M.A., Starosyla D.B., Rybalko S.L., Gevorkyan M., Galkin A.Yu. Biological Evaluation of Medical Devices in the Form of Suppositories for Rectal and Vaginal Use. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021; 5(4): 228-237. (Фахове видання категорії Б; 163 Біомедична інженерія) Доступно на: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.4.249082> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)
2. **Dmytrenko O.**, Lutsenko T., Dmytrenko A., Bessalova O. Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*. 2024; 9(2): 407-425. (Scopus, Q4) Доступно на: <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276> (Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних наукових джерел, підготовці статті до друку)
3. HOLEMBIOVSKA O., **Dmytrenko O.** Synergistic Suppository Herbal Formulation for Prostatitis Treatment. *Біомедична інженерія і технологія*. 2024 Nov 8;(15):1–16. (Фахове видання категорії Б; 163 Біомедична інженерія) Доступно на: <https://doi.org/10.20535/.2024.15.311320> (Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних наукових джерел, підготовці статті до друку)
4. Golembiovskaya O., **Dmytrenko O.**, Galkin A. Design and development of novel herbal suppository formulation for prostatitis treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024; 8(4): 23-38. (Scopus, Q4). Доступно на: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317124> (Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні

*експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку)*

**Тези доповідей:**

**5. Dmytrenko O., Galkin O.** Regulatory, medical and technical aspects of circulation of medical devices in the form of suppositories for rectal and vaginal usage. У: Modern technologies of biomedical engineering = Сучасні технології біомед. інженерії : proceedings of the I International scientific and technical conference, Odesa, may 25–27, 2022. – Odesa, 2022. – Р. 224–226. Доступно на: <http://dspace.opu.ua/jspui/handle/123456789/12764> *(Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)*

**6. Дмитренко О.В., Луценко Т.М., Галкін О.Ю.** Ризик-контрольований підхід при оцінці клінічних даних медичних виробів у формі супозиторіїв для ректального застосування. У: Problems of Environmental Biotechnology. 2023 Feb 1;(1). Доступно на: <https://doi.org/10.18372/2306-6407.1.17150> *(Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, підготовці тез до друку)*

**7. Dmytrenko O.V., Lytsenko T.M., Dmytrenko A.M.** Risk-Controlled Approach To The Evaluation Of The Efficacy And Safety Of Herbal Composition With Prostate-Protective Properties In The Form Of Rectal Suppositories. У: Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 125-річному ювілею Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» (13-14.12.2023, м. Київ) : ел.збірник / Упоряд.: О.І. Голембіовська – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023. – 13 с. *(Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)*

**8. Dmytrenko O.V., Dmytrenko A.M.** Risk Management While Using Phytocomposition With Prostate-Protective Properties. У: «Ліки – людині»: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. (21-22 березня 2024 року) – Х. : НФаУ, 2024 – С. 15-17. *(Особистий внесок здобувача — участь у аналізі літературних джерел, плануванні та проведенні досліджень, обробці отриманих результатів, підготовка тез до друку)*

***Праці, які додатково відображають результати дисертації:***

**9. Dmytrenko O., Galkin A.** Biological Assessment Of Plant Extracts Based Medical Devices In The Form Of Rectal Use Suppositories // Efficiency and safety issues of modern multicomponent herbal medicines: Monograph / A. Galkin, N. Gorchakova, G.Zaychenko et al.; Editors: A. Galkin, N. Gorchakova. - Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv polytechnic institute, Publ. house “Polytechnica”; 2024. - P. 134-144. *(Особистий внесок здобувача — участь в зборі та аналізі літературних даних, написанні розділу 7)*