

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 75, № 5
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ
2020 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І.
Методологія створення єдиної
комп'ютерної системи обміну
фармацевтичною інформацією в
Україні: єдині фармацевтичні реєстри
стандартизованої інформації..... 3

*Громовик Б. П., Панькевич О. Б.,
Білушчак Г. І.* Саморегулювання
фармацевтичної діяльності в Україні:
опінія провізорів і фармацевтів..... 15

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Немченко А. С., Назаркіна В. М.
Удосконалення сучасних підходів
до референтного ціноутворення на
препарати інсуліну..... 23

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

Богатирьова О. В., Холмовой Ю. П.
Віртуальна лабораторна робота з
аналітичної хімії для студентів-
фармацевтів дистанційної форми
навчання..... 34

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Павлюк Б. В., Мельник Ю. Я.,
Грошовий Т. А., Чубка М. Б.,
Скорохода В. Й.* Дослідження водного
витягу з ксенодерми як активного
фармацевтичного інгредієнта
лікарських засобів..... 42

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Revyatsky I. Yu., Boiko A. I. The
methodology of creating a sole
computerized system for the exchange of
pharmaceutical information in Ukraine:
unified pharmaceutical registers of
standardized information.....

*Hromovuk B. P., Pankevych O. B.,
Bilushchak G. I.* Self-regulation of
pharmaceutical activity in Ukraine: opinion
of pharmacists and pharmacy technicians...

PHARMACOECONOMICS

Nemchenko A. S., Nazarkina V. N.
Improvement of modern approaches
to reference pricing for insulin
preparations.....

**PHARMACEUTICAL
EDUCATION**

Bogatyрева E. V., Kholmovoi Yu. P.
Virtual lab on analytical chemistry
for pharmacy students of distance
learning.....

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

*Pavliuk B. V., Melnyk Yu. Ya.,
Hroshovyi T. A., Chubka M. B.,
Skorokhoda V. Y.* Research of water
extraction from xenoderm as an
active pharmaceutical ingredient in
drugs.....

Гулзода М. К., Рахмонов А. У.,
Махсудов К. С., Мусоев Р. С.,
Мусозода С. М., Шпичак О. С.
Фармакотехнологічні дослідження
твердої лікарської форми у
вигляді таблеток для лікування
отоларингологічних захворювань.....

51

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гордеї К. Р., Гонтова Т. М.
Дослідження складу жирних та
органічних кислот трави маруни
дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)
Schultz Bip.).....

61

Хохлова К. О. Розроблення
уніфікованих ВЕТШХ методик для
визначення поліфенольних сполук у
настойках.....

68

НЕКРОЛОГ

Пам'яті професора, доктора
фармацевтичних наук Перцева Івана
Матвійовича

82

Gulzoda M. Q., Rahmonov A. U.,
Makhsudov K. S., Musoev R. S.,
Musozoda S. M., Shpychak O. S.
The pharmaco-technological studies
of the tablet solid dosage form for
the treatment of otolaryngological
diseases.....

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Hordiei K. R., Gontova T. N.
Study on the composition of fatty
and organic acids of the feverfew
(*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz
Bip.).....

Khokhlova K. O. Development
of harmonized HPTLC methods
for determination of polyphenilic
compounds of tinctures.....

NECROLOGUE

Memory of the professor, doctor of
pharmaceutical sciences Percev I. M.

I. Ю. РЕВ'ЯЦЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>), канд. фарм. наук,

А. І. БОЙКО (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>), канд. фарм. наук, доцент

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ЄДИНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ СИСТЕМИ**ОБМІНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ІНФОРМАЦІЄЮ В УКРАЇНІ: ЄДИНІ****ФАРМАЦЕВТИЧНІ РЕЄСТРИ СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ІНФОРМАЦІЇ**

Ключові слова: фармацевтична інформація, фармацевтична інформатика, реєстри стандартизованої інформації, реляційна база даних

I. Yu. REVYATSKYY (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

A. I. BOIKO (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

THE METHODOLOGY OF CREATING A SOLE COMPUTERIZED SYSTEM FOR**THE EXCHANGE OF PHARMACEUTICAL INFORMATION IN UKRAINE: UNIFIED****PHARMACEUTICAL REGISTERS OF STANDARDIZED INFORMATION**

Key words: pharmaceutical information, pharmaceutical informatics, standardized information registers, relational database

У 1979 р. відомим ученим у галузі фармацевтичної інформатики Б. Л. Парновським була запропонована концепція створення інтегральної системи фармацевтичної інформації. Вказаний науковий напрям досліджень, з акцентуванням уваги на його кібернетичній складовій, наприкінці ХХ ст. також опрацьовували під керівництвом Л. В. Мошкової. При цьому було обґрунтовано централізовані підходи до створення автоматизованих систем управління у фармації та необхідність розроблення єдиної системи класифікації і кодування фармацевтичної інформації, яку пропонували реалізувати на базі єдиного реєстру лікарських засобів (ЛЗ), у якому порядковий номер окремого ЛЗ слугував би його кодом. Проте функціональні можливості наявної на той час комп'ютерної техніки не сприяли реалізації вищевказаних наукових ідей.

У ХХІ ст. наукові пошуки у цьому надзвичайно важливому напрямі було актуалізовано та активізовано [1, 2, 3, 4]. У 2013 р. автором даної публікації вивчено проблематику, пов'язану з відсутністю в Україні стандартизованої електронної торгівельної номенклатури ЛЗ та запропоновано раціональні шляхи вирішення цієї проблеми, а у 2019 р. опрацьовано питання адаптації фармацевтичної інформації для оптимального використання у комп'ютерних базах даних [3].

У 2018 р. Г. О. Пезенцалі вивчено проблематику формування інформаційної системи електронного рецептурного обігу загальнодержавного рівня та зафіксовано факт відсутності автоматизованого оновлення списків ЛЗ із використанням державного реєстру [4].

Слід зазначити, що у підсистемі фармацевтичної інформації охорони здоров'я України за останні 50 років залишилися нереалізованими ідеї єдиного загальнодержавного центру інформації про ЛЗ; централізованої автоматизованої системи управління з уніфікованою стандартною методологією збору, обробки, зберігання та розповсюдження інформації про ЛЗ для колективів та індивідуальних споживачів.

У сучасних умовах реформування охорони здоров'я в Україні на основі впровадження інноваційних цифрових інформаційних технологій, опрацювання методології комп'ютеризації процесів обміну фармацевтичною інформацією є актуальним. Нашим завданням було – з врахуванням стандартів комп'ютерних систем

опрацювати методологію створення єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції як основи ефективної системи цифрового обміну фармацевтичною інформацією в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: власне фармацевтична інформація, рух фармацевтичної інформації (інформаційні потоки) в інтеграції з процесами, що їх супроводжують у системі забезпечення населення фармацевтичною та медичною продукцією.

Методами фармацевтичної інформатики опрацьовано онтологію системи фармацевтичного забезпечення населення України. Зокрема, використано методологію створення та структурування фармацевтичних комп'ютерних баз даних, онтологічний аналіз функціональної структури фармацевтичної системи, кодування фармацевтичної інформації.

Результати дослідження та обговорення

У сучасних умовах у розвинутих країнах світу застосовують різні технічні підходи до створення єдиних автоматизованих систем обліку ЛЗ. Так, у країнах ЄС Номер Фармацевтичного Продукту (Pharmacy Product Number – PPN) розроблено професійним консорціумом (фармацевтичні виробники, дистриб'ютори, аптеки) для інтеграції існуючих локальних інформаційних систем у глобальні міжнародні стандарти (ISO) із забезпеченням міжнародної унікальності PPN. Цю систему підтримує та розвиває Інформаційний центр для фармацевтичних спеціальностей (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA)) [5, 6]. Аналогічно у Канаді кожному рецептурному та безрецептурному ЛЗ присвоюється код DIN (Drug Identification Number) [7], а в США – NDC (National Drug Code) [8]. Досвід економічно розвинутих країн світу щодо використання національних систем ідентифікації ЛЗ та медичної продукції буде викладено нами в наступних публікаціях.

У локальних автоматизованих логістичних системах для кожного продукту використовують унікальний ідентифікатор SKU (stock keeping unit – одиниця зберігання). У комп'ютеризованих системах ідентифікатором окремої продукції є унікальний ідентифікатор її запису – primary key (первинний ключ). В об'єктно-орієнтованій базі даних такий ідентифікатор створюється користувачем або програмно при додаванні інформації, зберігається у блоці інформації про продукт або є іменем такого блоку/файлу. Вказаний унікальний ідентифікатор запису реляційна база даних вибирає із таблиці (умовно назвемо її «реєстр продукції»), яка містить записи про кожну продукцію (акцентуємо увагу на тому, що інформація про кожну окрему продукцію, в т. ч. щодо її характеристик, переважно зберігається у кількох таблицях, одна з яких є базовою).

На першому етапі нашого методологічного дослідження конкретизуємо дефініцію терміну «фармацевтична та медична продукція/продукт» (ФтМП).

Основними джерелами інформації про наявність ФтМП є дані з її обліку створення (виготовлення/виробництва або імпортування), приходу, розходу та внутрішнього використання/споживання. При проведенні дослідження, підприємства або їх структурні підрозділи, що є складовими системи фармацевтичного забезпечення населення, умовно класифіковано. Розглянемо деякі елементи цієї різнопланової кластеризації, в основі якої лежать логістичні процеси вказаної системи та інформаційні потоки, які вони генерують: виробничі; заготівельні (заготівля лікарської рослинної сировини); оптового відпуску; роздрібного відпуску; підприємства, особливістю яких є внутрішнє споживання/використання продукції (зокрема, контрольні-аналітичні, лікувально-профілактичні, лабораторно-діагностичні

та інші заклади); імпортуючі (ті, що імпортують продукцію); експортуючі (ті, що експортують продукцію) та інші. Ця умовна класифікація є авторським технічним елементом дослідження та не перебуває у кореляційному зв'язку з принципами ліцензування чи іншими офіційно затвердженими аспектами фармацевтичної діяльності.

Частина ФтМП не виготовляється, а імпортується. При цьому, з позиції нашої методики, фіксується факт створення ФтМП ввезенням на територію України. Слід зазначити, що при такому методологічному підході виробничий відділ аптеки доцільно розглядати як окреме виробниче підприємство. Розподіл типів обліку ФтМП на підприємствах відповідно до їх типів діяльності наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Розподіл типів обліку фармацевтичної та медичної продукції на підприємствах відповідно до їх діяльності

Тип підприємства	Завод, фабрика, підрозділ малосерійного, екстемпорального виробництва	Компанія	Аптеки	Лікарні, клініки тощо	Компанія	Компанія
Тип діяльності підприємства	Виробництво, заготівля	Оптовий відпуск	Роздрібний відпуск	Лікувально-профілактична діяльність	Імпорт	Експорт
Тип обліку продукції						
Створення	+	-	-	-	+	-
Одержання	+	+	+	+	-	+
Відпуск	+	+	+	-	+	-
Споживання	+	-	-	+	-	-

Облік приходу, розходу та споживання ведеться із використанням номенклатури вже наявної ФтМП, тому при формуванні єдиного реєстру ФтМП (ЄРФтМП) достатньо опрацювати інформацію з підприємств, які створюють продукцію (виробництво, заготівля та імпорт). Сформовані та представлені нами у табл. 1 аналітичні дані свідчать про те, що виробничі підприємства здійснюють усі типи обліку, а виробничий процес можна кластеризувати на: промисловий, малосерійний та екстемпоральний. Він передбачає одночасне виготовлення та споживання ФтМП (сировини, матеріалів та ін.). Закономірно, що частина ФтМП продублюється. Наприклад, одна може бути виготовлена як промисловим, так і малосерійним способом, а інша, після виготовлення, стане сировиною для приготування наступної на цьому самому або іншому підприємстві.

Ми виділили наступні типи ФтМП, що споживаються (використовуються) при створенні (виробництво, імпорт, виготовлення, заготівля): субстанції, лікарська рослинна сировина (ЛРС), внутрішньо-аптечні заготовки (ВАЗ), вода очищена, тара, готові лікарські засоби (ГЛЗ). Підприємства, залежно від типу діяльності, проводять облік створення різних типів ФтМП. У табл. 2 наведено їх розподіл за обліком створення та споживання імпортерами, експортерами і фармацевтичними виробничими та заготівельними підприємствами. Звернемо увагу на те, що підприємство також може споживати ФтМП, які створило. З огляду на викладене вище, при формуванні ЄРФтМП доцільно розглядати лише переліки груп ФтМП, що створюються.

Розподіл типів фармацевтичної та медичної продукції за обліком створення та споживання фармацевтичними імпортерами, експортерами та виробниками

Тип підприємства	Тип діяльності	Тип процесу	Типи продукції						
			суб-станція	ЛРС	ВАЗ	вода очище-на	тара	ГТЛ	ПЛЗ
Компанія	Імпорт	Створ.	+	+			+	+	
Компанія	Експорт	Спож.	+	+			+	+	
Завод, фабрика	Промислове виробництво	Створ.	↘ +			↘ +	↘ +	+	
		Спож.	↘ +	+		↘ +	↘ +		
Завод, фабрика, аптека	Малосерійне виробництво	Створ.	↘ +		↘ +	↘ +		+	
		Спож.	↘ +	+	↘ +	↘ +	+	+	
Аптека	Екстемпоральне виготовлення	Створ.			↘ +	↘ +			+
		Спож.	+	+	↘ +	↘ +	+	+	
Завод, фабрика	Заготівля ЛРС	Створ.		+					

П р и м і т к а: ↘ – підприємство може споживати продукцію, яку воно створило; ЛРС – лікарська рослинна сировина; ВАЗ – внутрішньоаптечна заготовка; ГТЛ – готовий лікарський засіб; ПЛЗ – персоналізований лікарський засіб.

Як нами було встановлено вище, фармацевтичні підприємства, що використовують комп'ютерні бази даних для обліку обігу ФтМП, проводять його з використанням унікального ідентифікатора, тому є очевидною наявність у них зведеного реєстру ФтМП, яка є чи була наявною в обігу, а унікальний ідентифікатор представляє кожен позицію ФтМП у базі даних. Аналітичне дослідження щодо унікальних ідентифікаторів підприємств оптової фармацевтичної ланки проведено автором публікації (І. Ю. Рев'яцький, 2012).

Закономірно, що кожен тип ФтМП має власні особливі характеристики, тому доцільною є процедура попереднього формування реєстрів номенклатури для кожного типу ФтМП із фіксацією усіх характеристик, на основі яких і буде створюватись ЄРФтМП, що буде використовуватись у системі охорони здоров'я України.

На нашу думку, для реалізації завдання побудови ЄРФтМП необхідно:

– розробити електронну структуру ЄРФтМП та його підреєстрів для кожного типу ФтМП із передбаченням можливості автоматизованого додавання інформації (табл. 2);

– розробити стандарт структури електронної передачі інформації (наприклад, в розмітці XML) для забезпечення можливості автоматизованого імпорту/експорту усієї інформації та використання її в інших базах даних;

– сформувати перелік підприємств (суб'єктів діяльності та їх структурних підрозділів), що здійснюють створення (генерують) номенклатури ФтМП із врахуванням їх типу діяльності (табл. 1 та рис. 4);

– сформувати попередній перелік номенклатури ФтМП (у розробленому форматі) на основі отриманої інформації з поточних переліків ФтМП у комп'ютерних базах даних фармацевтичних підприємств;

– провести оптимізацію структури ЄРФтМП та/чи підреєстрів, стандарту передачі інформації та оновити ЄРФтМП на основі нової інформації, отриманої від підприємств;

– ліквідувати та унеможливити дублювання інформації в ЄРФтМП (програмно або у ручному режимі);

- привести всі наявні у ЄРФТМП інформаційні записи у відповідність до його структури шляхом корегування наявної або додаванням відсутньої інформації;
- забезпечити можливість вільного доступу до актуальної інформації ЄРФТМП і/або її експорту усім бажаючим відповідно до розробленого стандарту передачі інформації і, при необхідності чи можливості, в інших форматах.

До участі у реалізації завдання побудови ЄРФТМП раціонально інтегрально залучати фармацевтичних спеціалістів, профільних фахівців зі сфери економіки, логістики, ІТ-технологій та ін.

Наступним етапом нашого дослідження було представлення методики розроблення інформаційної структури ЄРФТМП та його підреєстрів (які також можуть виконувати роль автономних реєстрів).

Спершу нами опрацьовано взаємозв'язок інформаційних блоків реєстрів назв кожного виду ФТМП у системі єдиного реєстру назв (ЄРН) (рис. 1).

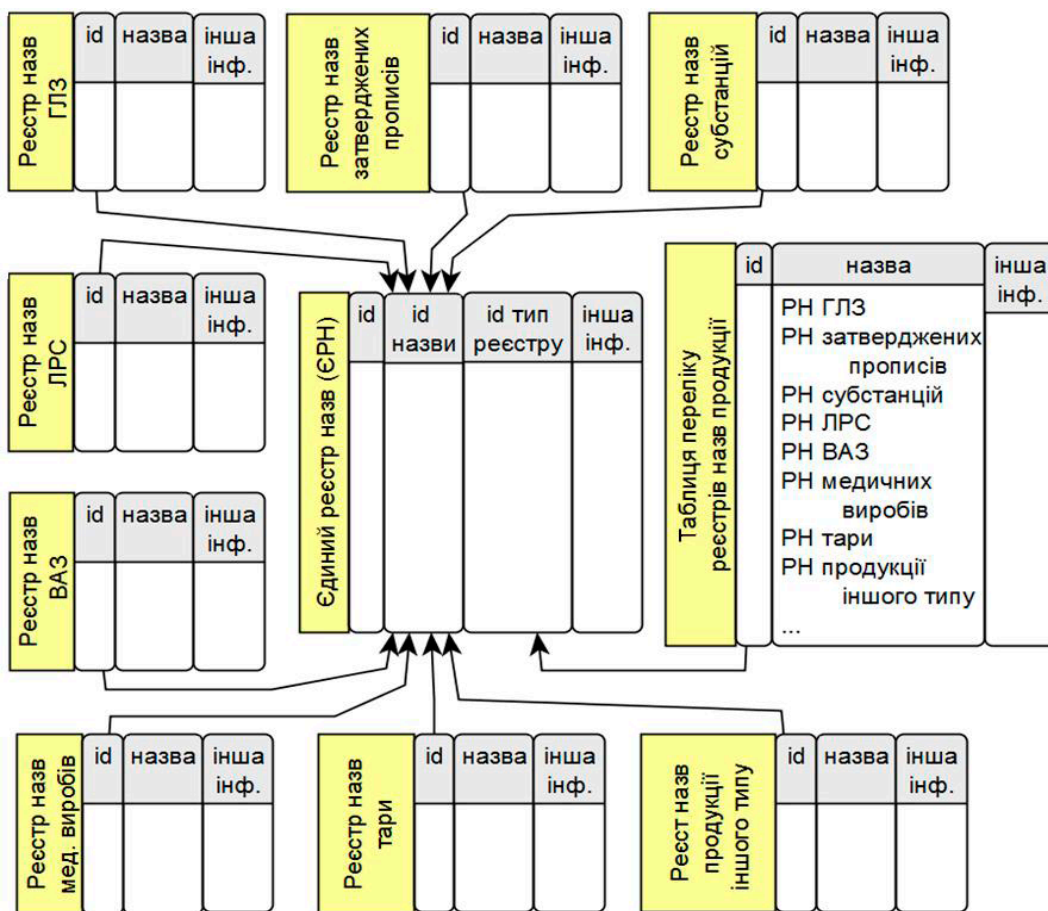


Рис. 1. Структура та взаємозв'язки інформаційних блоків єдиного реєстру назв із реєстрами назв кожного виду продукції

У табл. 2 нами представлено типи продукції, для яких доцільно сформувані окремі реєстри назв, а також аналогічний реєстр необхідно вести для медичних виробів. Персоніфіковані лікарські засоби (ПЛЗ) передбачають їх екстемпоральне виготовлення за виписаним лікарем рецептом, що зумовлює необхідність проведення процедури затвердження екстемпоральних рецептурних прописів та формування окремого реєстру їх назв. Для води очищеної та назв продукції, яка не потрапляє у зазначені категорії, доцільно вести окремий реєстр. Запропонована нами

структура ЄРН (рис. 1) передбачає, за необхідності, створення у даній системі нового реєстру або поділ наявного на кілька окремих. Тобто, якщо певна інформація не була включена до ЄРН, то її можна буде включити або змінити класифікацію наявної – корегування інформації в реєстрах не спричинить зміну унікального ідентифікатора назв в ЄРН.

Використання унікального ідентифікатора ЄРН під час формування таблиць в інформаційній базі даних про склад готових ЛЗ та лікарських прописів забезпечить якісну автоматизовану статистичну та аналітичну обробку даної інформації. Такий підхід доцільно використовувати і в інших інформаційних структурах різних баз даних, наприклад, для формування переліку дозволеної тари, яка може бути використана як первинне упакування для продукції (ПЛЗ, ЛРС, ВАЗ та ін.), що не виготовляються промисловістю (рис. 2).

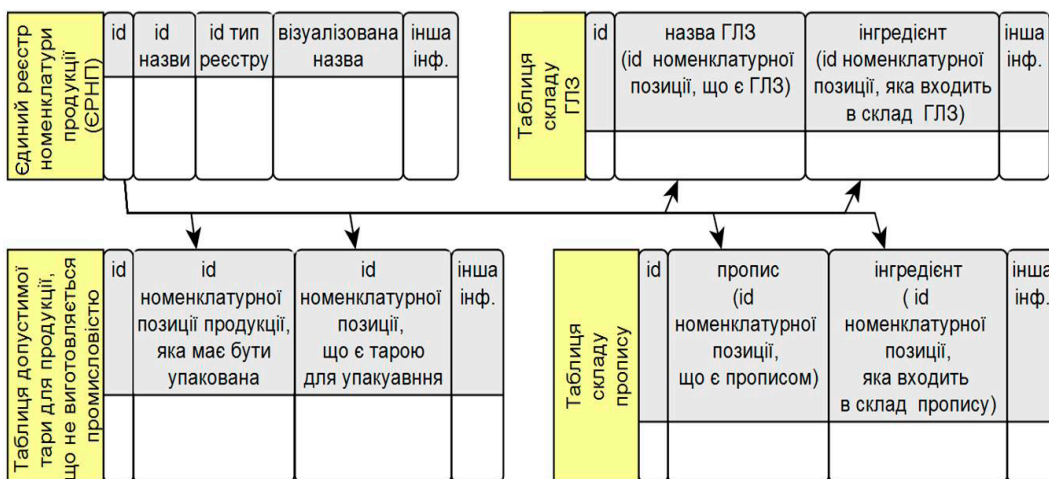


Рис. 2. Структура та взаємозв'язок інформаційних блоків із єдиним реєстром назв

Державний реєстр лікарських засобів України (ДРЛЗУ) створений та функціонує на основі міжнародних стандартів ISO [9], що обґрунтовано передбачають видачу одного реєстраційного посвідчення на кілька одиниць продукції.

Наприклад, розглянемо інформацію у ДРЛЗУ про аналог інсуліну «Тожео СолоСтар» (Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина). Номер його реєстраційного посвідчення (НРП) – UA/14720/01/01, а унікальний ідентифікатор «інформаційного запису»/«файлу з інформацією» – id_now = 4FFB54EDAB5A8694C225832200397EA1. У той самий час, інформація вказаного препарату містить наступні дані: «розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл, № 1, № 3, № 5: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку». Тобто, даному запису, відповідно до стандартів присвоєння продукції кодів SKU чи GTIN, відповідають три різні види продукції:

- Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл № 1;
- Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл № 3;
- Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 ОД/мл № 5.

Цю інформацію можна побачити при переході за посиланням НРП до детальнішої інформації про обрану продукцію, де видно частковий розподіл інформації у вигляді додаткових записів в розділі «Упаковки» (табл. 3). Нами сформовано припущення, що в ДРЛЗ кожному запису присвоюється «номер за порядком» (npr).

**Розподіл інформації про упаковки лікарського засобу
«Тожео СолоСтар» у Державному реєстрі лікарських засобів України**

Умовний номер за порядком	Лікарська форма	Доза	Кількість у перв. уп. (шт., мл, г)	Первинна упаковка	Кількість первинних упаковок	Вторинна упаковка	Кількість вторинних упаковок	Групова упаковка
1	Р-н для ін.	300 Од/мл	1,5 мл	картридж	1	шприц-ручка	1	карт. кор.
2	Р-н для ін.	300 Од/мл	1,5 мл	картридж	1	шприц-ручка	3	карт. кор.
3	Р-н для ін.	300 Од/мл	1,5 мл	картридж	1	шприц-ручка	5	карт. кор.

Примітка: р-н для ін. – розчин для ін'єкцій; карт. кор. – картонна коробка.

На перший погляд може здатися, що поєднання ідентифікатора запису про НРП із «умовним номером за порядком» дасть змогу створити унікальний ідентифікатор продукції (id & npr), проте більш детальний аналіз даних підтвердив, що структура інформації в ДРЛЗУ не забезпечує повною мірою автоматизовану генерацію унікальних ідентифікаторів продукції. Так, у ДРЛЗУ було внесено інформацію про зміну виробника для даного ЛЗ, що призвело до появи нового унікального ідентифікатора (id_pow). Відповідно до припущення щодо унікальності «id & npr» було встановлено, що $id_pow \neq id_old$, отже $SKU \neq id \& npr$. Слід також зазначити, що номер реєстраційного посвідчення (НРП) при перереєстрації ЛЗ може не змінюватися. Так, для ЛЗ «Кардіомагніл Форте» НРП UA/10141/01/02 був актуальний протягом двох термінів: із 22. 10. 2009 р. по 22. 10. 2014 р. та з 15. 01. 2015 р. по 15. 01. 2020 р. Також НРП не змінювався і при зміні інформації про виробника ЛЗ «Тожео СолоСтар».

Констатуємо позитивний факт, що станом на грудень 2019 р. ДРЛЗУ вже об'єднує інформацію про п'ять типів продукції: ГЛЗ (10670), субстанції (2082), in bulk (625), фасування із in bulk (181), продукції іншого типу (1).

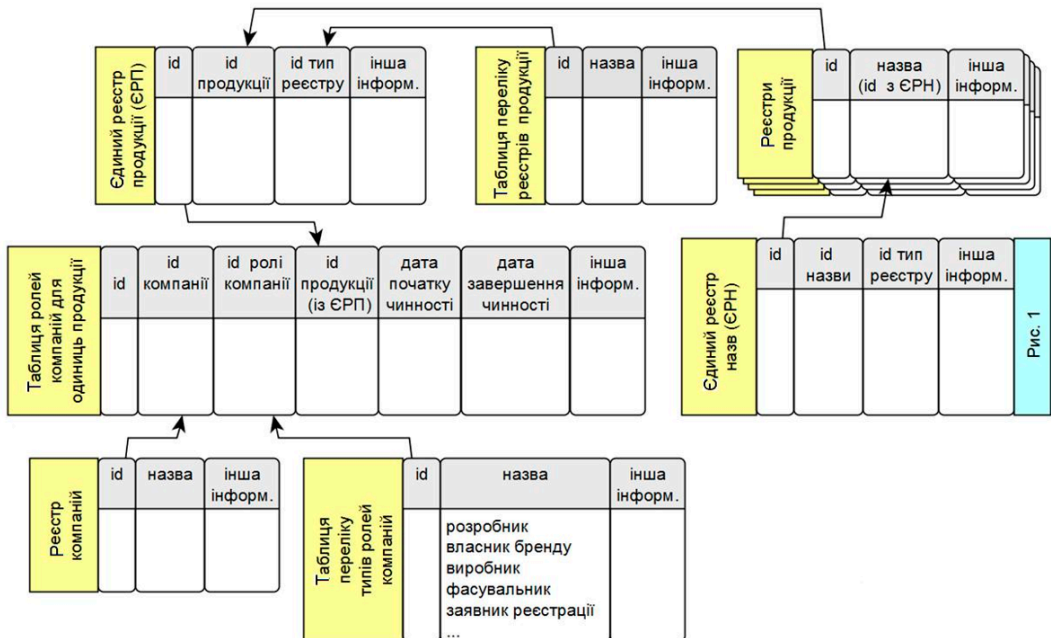


Рис. 3. Структура та схематичний взаємозв'язок блокових структур Єдиного реєстру продукції

Наступним етапом розроблення нашої методики створення ЄРФтМП є побудова Єдиного реєстру продукції (ЄРП) (рис. 3), що формується з реєстрів продукції, розподіленої за типами, які мають різні інформаційні характеристики. Під час формування реєстрів продукції як назву продукції слід використовувати ідентифікатори назв продукції із ЄРН.

Важливою складовою Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні є інформація про суб'єкти, яким притаманні певні функціональні характеристики (ролі) у вказаному глобальному процесі, зокрема, розробника (винахідника), власника бренду, виробника, фасувальника (із in bulk фірми-виробника), заявника при реєстрації ЛЗ та ін. Структуру іншої інформації про компанії доцільно формувати за аналогією формування структури реєстру суб'єктів господарювання, опрацьованого та представленого нами на рис. 4.

Важливо зазначити, що для кожної ФтМП роль певних компаній, які приймають участь у її розробленні, виготовленні та впровадженні до використання, може змінюватися, одночасно впливаючи (фасувальник), чи не впливаючи (власник бренду, заявник реєстрації) на якісну характеристику власне ФтМП (рис. 3). При цьому слід зазначити важливий для здійснення контролю обігу ФтМП аспект – у конкретний час одну роль може виконувати лише одна компанія, що обов'язково має бути передбачено під час розробки програмного забезпечення відповідних комп'ютерних систем. Наприклад, у разі наявності двох заводів-виробників для виготовлення одної ФтМП, даний тип ФтМП у комп'ютерній системі має обліковуватися двома окремими позиціями з відповідними різними ідентифікаторами кожного заводу-виробника.

Заключним етапом розроблення нашої методики створення Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні був розгляд базового інформаційного блоку реєстру суб'єктів господарювання (СГ) (рис 4). Його формують учасники системи фармацевтичного забезпечення в Україні зі вказанням їх структурних підрозділів, що логічно розподілені за типом їх діяльності. Зокрема, до них належать: заводи та фабрики; аптеки (в т. ч. підрозділи з екстемпорального виготовлення); лікувально-профілактичні заклади; фірми та компанії, що здійснюють діяльність у фармацевтичній сфері; контрольно-аналітичні лабораторії та ін. (рис. 1). Структура даного реєстру має відповідати методології побудови реляційних баз даних та враховувати непостійність інформації певного типу [10]. Наприклад, контактна інформація або інформація про адресу може змінюватися, тому її доцільно зберігати в окремих таблицях із вказанням часових інтервалів актуальності.

Слід зазначити, що суб'єктами господарювання виступатимуть не самі компанії (аптечні мережі, дистриб'ютори тощо), а їх структурні підрозділи, що здійснюють відповідну діяльність.

Доцільно також наголосити, що в єдиній комп'ютерній системі необхідно створювати реєстри класифікаторів суб'єктів, що задіяні на окремих етапах обігу ЛЗ та об'єктів процесу, наприклад, анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТХ), міжнародної класифікації хвороб (МКХ) тощо і в процесі оперування інформацією використовувати не код класифікатора, а унікальний ідентифікатор запису про код класифікатора у відповідному реєстрі, який на цей час в Україні відсутній (І. Ю. Рев'яцький, 2013).

Закономірно, вказана Єдина комп'ютерна система обміну фармацевтичною інформацією потребує єдиного загальнодержавного централізованого формування, управління та контролю.

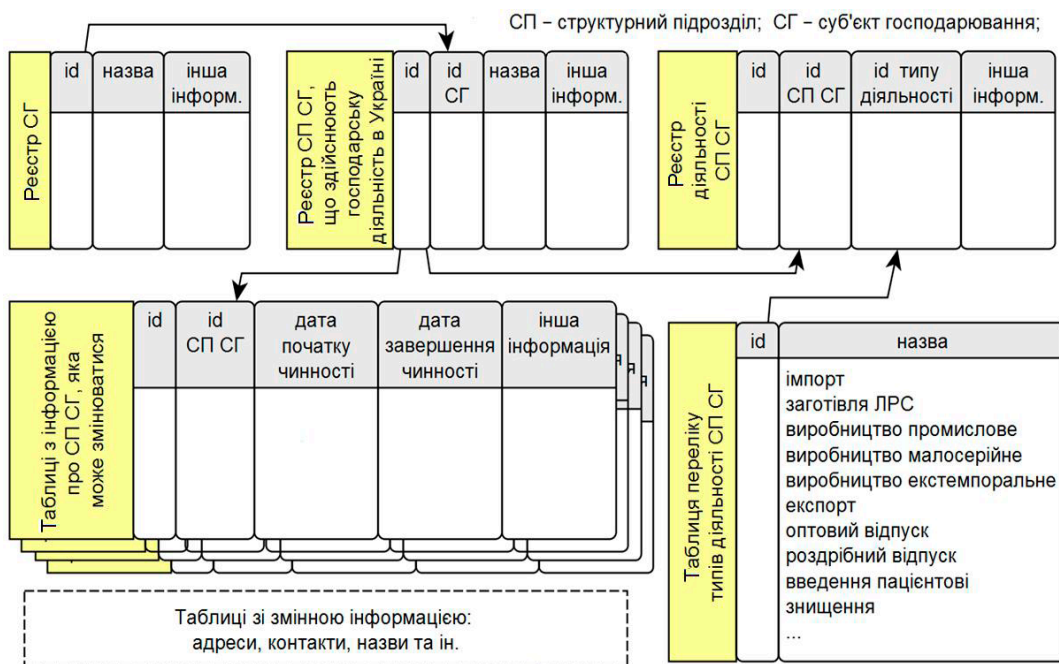


Рис. 4. Реєстр суб'єктів господарювання – учасників системи фармацевтичного забезпечення на території України

Висновки

1. Обґрунтовано доцільність впровадження системи використання Єдиних ідентифікаторів як базової умови функціонування Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні.
2. Проведено аналіз джерел фармацевтичної інформації, яку доцільно використовувати як базу для формування Єдиних реєстрів.
3. Розроблено алгоритм побудови Єдиних реєстрів фармацевтичної інформації як складових Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні.
4. Опрацьовано методологію формування інтегральних зв'язків між окремими Єдиними реєстрами системи.

Список використаної літератури

1. Хворостянова А. Г., Филіна І. А. Фармацевтическая информация среди потребителей аптечных товаров // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 3. – С. 263–270. URL: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2018/03/2018-03-38.pdf>
2. Спичак І. В., Пасечникова М. А. Разработка подходов к проведению мониторинга информационной деятельности аптечных организаций // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 2. – С. 140–144. URL: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2016/02/2016-02-27.pdf>
3. Рев'яцький І. Ю. Реляційна база даних із фармацевтичною інформацією: проблеми створення та первинного наповнення для забезпечення якісної статистичної обробки // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 23–31. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.03>
4. Пезенцалі Г. О. Гармонізація міжнародних стандартів і розроблення моделей для організації обігу електронних рецептів // Клін. інформатика і телемедицина. – 2018. – Т. 13, Вип. 14. – С. 11–18. <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.01>
5. GTIN Definition // Arvato Bertelsmann Electronic resource. URL: <https://bemvo.be/wp-content/uploads/2018/09/2D-matrix-and-Product-codes-reading.pdf>
6. Pharmacy Product Number. Technical Specifications. Version: 2.1 // Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH. July 2019. URL: https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/04_ifa_coding_system/IFA_Spec_PPN_Pharmacy_Product_Number_EN.pdf
7. Drug Identification Number (DIN) // Government of Canada. Electronic resource. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/drug-identification-number.html>

8. National Drug Code Directory // U. S. Food and Drug administration. Electronic resource. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>

9. Постанова Кабінету Міністрів України від 8 травня 2019 р. № 387 «Про внесення змін до пункту 4 Положення про Державний реєстр лікарських засобів». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/387-2019-%D0%BF>

10. *Кувасє Я. Г., Жукова О. А., Сечкін І. А.* Організація реляційних базданих: навч. посіб. 2-ге вид., допов. та переробл. – Дніпро: НГУ, 2017. – 157 с.

References

1. *Khvorostianova A. H., Fylyna Y. A.* Farmatsevticheskaia ynformatsiya srede potrebytelei aptechnykh tovarov // Vestnyk VHU. Seryia: Khymyia. Byolohyia. Farmatsyia. – 2018. – № 3. – S. 263–270. URL: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2018/03/2018-03-38.pdf>

2. *Spychak Y. V., Pasechnykova M. A.* Razrabotka podkhdov k provedenyiu monytorynha ynformatsyonnoi deiatelnosti aptechnykh orhanyzatsyi // Vestnyk VHU. Seryia: Khymyia. Byolohyia. Farmatsyia. – 2016. – № 2. – S. 140–144. URL: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2016/02/2016-02-27.pdf>

3. *Reviatskyi I. Yu.* Reliatsiina baza danykh iz farmatsevtichnoiu informatsiieiu: problemy stvorennia ta pervynnoho napovnennia dlia zabezpechennia yakisnoi statystychnoi obrobky // Farmats. zh. – 2019. – № 4. – S. 23–31. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.03>

4. *Pezentsali H. O.* Harmonizatsiia mizhnarodnykh standartiv i rozroblennia modelei dlia orhanizatsii obihu elektronnykh retseptiv // Klinichna informatyka i telemedytsyna. – 2018. – Т. 13, Вуп. 14. – S. 11–18. <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.01>

5. GTIN Definition // Arvato Bertelsmann Electronic resource. URL: <https://bemvo.be/wp-content/uploads/2018/09/2D-matrix-and-Product-codes-reading.pdf>

6. Pharmacy Product Number. Technical Specifications. Version: 2.1 // Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH. July 2019. URL: https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/04_ifa_coding_system/IFA_Spec_PPN_Pharmacy_Product_Number_EN.pdf

7. Drug Identification Number (DIN) // Government of Canada. Electronic resource. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/drug-identification-number.html>

8. National Drug Code Directory // U. S. Food and Drug administration. Electronic resource. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>

9. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 8 travnia 2019 r. № 387 «Pro vnesennia zmin do punktu 4 Polozhennia pro Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/387-2019-%D0%BF>

10. *Kuvaiev Ya. H., Zhukova O. A., Sechkin I. A.* Orhanizatsiia reliatsiinykh bazdanykh: navch. posib. 2-hevyd., dopov. tapererobl. – Dnipro: NHU, 2017. – 157 s.

Надійшла до редакції 16 липня 2020 р.

Прийнято до друку 20 серпня 2020 р

І. Ю. Рев'яцький (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

А. І. Бойко (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ЄДИНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ СИСТЕМИ ОБМІНУ

ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ІНФОРМАЦІЄЮ В УКРАЇНІ: ЄДИНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ РЕЄСТРИ

СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Ключові слова: фармацевтична інформація, фармацевтична інформатика, реєстри стандартизованої інформації, реляційна база даних

А Н О Т А Ц І Я

Реформування фармацевтичної складової охорони здоров'я України, що супроводжується активним впровадженням інноваційних цифрових інформаційних технологій, актуалізує опрацювання методології комп'ютеризації процесів обміну фармацевтичною інформацією.

Метою цього дослідження було – з урахуванням стандартів комп'ютерних систем опрацювати методологію створення єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції як основи ефективної системи цифрового обміну фармацевтичною інформацією в Україні. Об'єктами дослідження були: власне фармацевтична інформація, рух фармацевтичної інформації (інформаційні потоки) в інтеграції з процесами, що їх супроводжують у системі забезпечення населення фармацевтичною та медичною продукцією. Методами фармацевтичної інформатики опрацьовано онтологію системи фармацевтичного забезпечення населення України. Зокрема, використано методологію створення та структурування фармацевтичних комп'ютерних баз даних, онтологічний аналіз функціональної структури фармацевтичної системи, кодування фармацевтичної інформації.

У роботі конкретизовано дефініцію терміну «фармацевтична та медична продукція/продукт»; підприємства або їх структурні підрозділи – складові системи фармацевтичного забезпечення населення – умовно класифіковано за типом логістичних процесів указаної системи; виділено типи продукції, що споживаються (використовуються) під час створення фармацевтичної та медичної продукції/продукту;

наведено перелік профільних фахівців та кроки, які необхідні для реалізації завдання побудови єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції та перелік профільних фахівців; представлено методику розроблення інформаційної структури єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції та його підреєстрів (які також можуть виконувати роль автономних реєстрів); розглянуто структуру державного реєстру лікарських засобів України з точки зору використання наявної в ньому інформації при побудові єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції.

Розроблено методологію створення єдиного реєстру фармацевтичної та медичної продукції як основи ефективної системи цифрового обміну фармацевтичною інформацією в Україні. Обґрунтовано доцільність впровадження системи використання Єдиних ідентифікаторів як основної умови функціонування Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні. Здійснено аналіз джерел базової фармацевтичної інформації для формування Єдиних реєстрів, розроблено алгоритм їх побудови та функціонування (включно з інтегральними зв'язками між окремими Єдиними реєстрами) як складових Єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні.

И. Ю. Ревяцкий (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

А. И. Бойко (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ЕДИНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ ОБМЕНА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ В УКРАИНЕ: ЕДИНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РЕЕСТРЫ СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Ключевые слова: фармацевтическая информация, фармацевтическая информатика, реестры стандартизированной информации, реляционная база данных

АННОТАЦИЯ

Реформирование фармацевтической составляющей здравоохранения в Украине, которое сопровождается активным внедрением инновационных цифровых информационных технологий, актуализирует отработку методологии компьютеризации процессов обмена фармацевтической информации.

Целью этого исследования было – с учетом стандартов компьютерных систем разработать методологию создания единого реестра фармацевтической и медицинской продукции как основы эффективной системы цифрового обмена фармацевтической информацией в Украине. Объектами исследования были: собственно фармацевтическая информация, движение фармацевтической информации (информационные потоки) в интеграции с процессами, которые сопровождают ее в системе обеспечения населения фармацевтической и медицинской продукцией. Методами фармацевтической информатики обработана онтология системы фармацевтического обеспечения населения Украины. В частности, использована методология создания и структурирования фармацевтических компьютерных баз данных, онтологический анализ функциональной структуры фармацевтической системы, кодирование фармацевтической информации.

В работе конкретизирована дефиниция термина «фармацевтическая и медицинская продукция/продукт» (ФимП); предприятия или их структурные подразделения – составляющие системы фармацевтического обеспечения населения – условно классифицированы по типу логистических процессов указанной системы; выделены типы продукции, которая потребляется (используется) при создании фармацевтической и медицинской продукции; указан перечень специалистов и шаги, необходимые для реализации задачи построения единого реестра фармацевтической и медицинской продукции; представлена методика разработки информационной структуры единого реестра фармацевтической и медицинской продукции и его подреестров (которые также могут выполнять роль автономных реестров); рассмотрена структура государственного реестра лекарственных средств Украины с точки зрения использования имеющейся в нем информации при построении единого реестра фармацевтической и медицинской продукции.

Разработана методология создания единого реестра фармацевтической и медицинской продукции как основы эффективной системы цифрового обмена фармацевтической информацией в Украине. Обоснована целесообразность внедрения системы использования Единых идентификаторов как основного условия функционирования Единой компьютерной системы обмена фармацевтической информацией в Украине. Проведен анализ источников базовой фармацевтической информации для формирования Единых реестров, разработан алгоритм их построения и функционирования (включая интегральные связи между отдельными Едиными реестрами) как составляющих Единой компьютерной системы обмена фармацевтической информацией в Украине.

I. Yu. Revyatskyy (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

A. I. Boiko (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

THE METHODOLOGY OF CREATING A SOLE COMPUTERIZED SYSTEM FOR THE EXCHANGE OF PHARMACEUTICAL INFORMATION IN UKRAINE: UNIFIED PHARMACEUTICAL REGISTERS OF STANDARDIZED INFORMATION

Key words: pharmaceutical information, pharmaceutical informatics, standardized information registers, relational database

ABSTRACT

Reforming the pharmaceutical component of healthcare in Ukraine is accompanied by the active introduction of innovative digital information technologies. This confirms the relevance of processing the methodology of computerization of pharmaceutical information exchange processes. Purpose of the research was taking into account the standards of computer systems, to develop a methodology for creating a unified register of pharmaceutical and medical products as the basis for an effective system for the digital exchange of pharmaceutical information in Ukraine. Objects of research: pharmaceutical information, information flows in integration with the processes that accompany it in the system of providing the population with pharmaceutical and medical products. The ontology of the pharmaceutical supply system for the population of Ukraine has been processed by the methods of pharmaceutical informatics. In particular, the methodology of creation and structuring of pharmaceutical computer databases, ontological analysis of the functional structure of the pharmaceutical system, and coding of pharmaceutical information were used.

Results: the definition of the term «pharmaceutical and medical products/product» (PhMP) is specified; enterprises or their structural subdivisions – components of the pharmaceutical supply system for the population – are conditionally classified by the type of logistic processes of the specified system; enterprises or their structural units – components of the drug supply system for the population – were conditionally classified according to the type of logistic processes of the specified system; the types of products that are consumed (used) when creating a PhMP were identified; a list of specialists has been indicated and steps were given that are necessary to implement the task of building a Unified Register (UR) of PhMP; the methodology for the development of the information structure of the UR of PhMP and its sub-registries (which can also act as autonomous registries) has been presented; the structure of the State Register of Medicinal Products of Ukraine has been considered from the point of view of using the information available in it when constructing the UR of PhMP.

A methodology has been developed for the creation of the UR of PhMP as the basis for an effective digital exchange of pharmaceutical information in Ukraine. The expediency of introducing a system for using the Unified Identifiers as the main condition for the functioning of the Unified Computer System for the Exchange of Pharmaceutical Information in Ukraine has been substantiated. An analysis of the sources of basic pharmaceutical information has been carried out for the formation of Unified Registers. An algorithm has been developed for constructing unified registers and their functioning (including integral links between individual Unified Registries) as components of the Unified Computer System for the Exchange of Pharmaceutical Information in Ukraine.

Електронна адреса для листування з авторами: iwan.revyatskyu@gmail.com,

aboikolnmi@gmail.com

(Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І.)

Б. П. ГРОМОВИК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>), д-р фарм. наук, проф.,
О. Б. ПАНЬКЕВИЧ ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>),

Г. І. БІЛУЩАК ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>), канд. фіз.-мат. наук, доцент

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний університет «Львівська політехніка»

САМОРЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В УКРАЇНІ: ОПІНІЯ ПРОВІЗОРІВ І ФАРМАЦЕВТІВ

Ключові слова: саморегулювання, фармацевтична організація, фармацевтична діяльність, провізор, фармацевт, соціологічне дослідження

В. Р. HROMOVYK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>),

О. В. PANKEVYCH ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>),

G. I. BILUSHCHAK ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Lviv Polytechnic National University

SELF-REGULATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVITY IN UKRAINE: OPINION OF PHARMACISTS AND PHARMACY TECHNICIANS

Key words: self-regulation, pharmaceutical organizations, pharmaceutical activity, pharmacist, pharmacy technician, sociological research

Належне функціонування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я є вкрай важливим для будь-якої держави світу у звичайних умовах, а в період спалаху гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, це є питанням національної безпеки [1].

Реалізація завдань, що визначені Державною стратегією реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р. та відповідають Цілям сталого розвитку на 2016–2030 рр., затвердженим у вересні 2015 р. Порядком денним в галузі розвитку на Саміті Організації Об'єднаних Націй [2], можлива лише за умов побудови інституту саморегулювання фармацевтичної діяльності (СРФД) та подальшого налагодження ефективної взаємодії органів державної влади із саморегулювальними фармацевтичними організаціями (СРФО).

Говорячи про вплив неурядових організацій на державно-владні рішення, слід враховувати, що участь інститутів громадянського суспільства в розробленні державної політики можлива лише за умов відкритості, публічності, прозорості державної влади [3]. Таким чином, зрозуміло, що для такої взаємодії необхідна політична воля з боку держави, проте є й інша сторона цієї проблеми – індиферентний професійний світогляд та недостатня умотивованість значної частини фармацевтичних фахівців (ФФ) до роботи у СРФО на волонтерських засадах.

Результати опрацювання джерел наукової літератури свідчать, що різними аспектами становлення СРФД в Україні займалися ряд вітчизняних дослідників [4–7]. Попри те залишається низка малодосліджуваних і дискусійних питань, які потребують подальших розвідок. Зокрема, це стосується ставлення ФФ до СРФД. Саме тому, метою цього дослідження було вивчення думки як провізорів, так і фармацевтів щодо розуміння сутності та необхідності впровадження СРФД в Україні, їх готовності стати членами СРФО.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети було використано методи: анкетування, математичної статистики, узагальнення та інтерпретації результатів. Об'єктом дослідження були ФФ різних фармацевтичних організацій. Дослідження проводили у період із

жовтня до грудня (включно) 2018 р. Для зв'язку з цільовою аудиторією застосовано паперові анкети, які поширювали анонімно серед учасників регіональних фармацевтичних науково-практичних конференцій, слухачів системи післядипломної фармацевтичної освіти, а також шляхом розсилки аптечним мережам і регіональним відділенням діючих фармацевтичних громадських організацій.

Первинними даними слугували 894 анкети, з яких відібрано та опрацьовано 827 якісно заповнених анкет. За спрощеною формулою обчислення простої ймовірнісної вибірки ($P = 0,954$) для генеральної сукупності понад 5 тис. одиниць (число ФФ, що працюють лише в аптеках, становить 48 200 осіб [8]):

$$n = 1 / \Delta^2,$$

де n – обсяг вибіркової сукупності, Δ – частка заданої похибки вибірки [9], гранична її похибка у випадку 827 ФФ становить $\pm 3,5\%$, тобто одержані результати опитування показують досліджувану дійсність у межах звичайної міри надійності ($\Delta = 3\text{--}10\%$) [10].

Респонденти представляли більшість (16 із 25) контрольованих урядом України регіонів. За статевою ознакою жінок було 90,9%, чоловіків – 9,1%. Наймолодшому респонденту – 21 рік, найстаршому – 74 роки. Більш як дві п'ятих опитаних (41,4%) представляла вікову категорію 26–35 років. Фармацевтичний стаж опитаних осіб характеризується наступним чином: 1) до 5 років – 30,6%; 2) від 6 до 10 років – 20,7%; 3) від 11 до 20 років – 27,2%; 4) понад 20 років – 21,5%. Більшість учасників (69,4%) – ФФ, фармацевтичний стаж яких становив 6 років і вище, що дає підстави вважати отриману інформацію об'єктивною, позаяк саме ця група респондентів є фахово достатньо досвідченою. При цьому важливою є наявність серед опитаних майже третини ФФ зі стажем роботи за спеціальністю до 5 років, тобто тих, які не мають достатнього фахового досвіду, але у яких у процесі свідомого та активно-рефлексивного набуття професії типу «людина–людина» формується новий погляд на соціальні та професійні потреби.

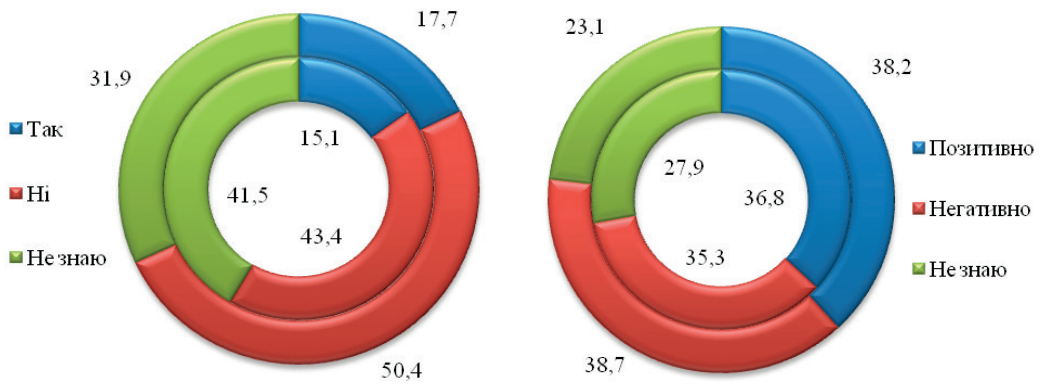
Серед опитаних 67,1% провізорів і 32,9% фармацевтів. У межах цих двох груп проводили порівняльне вивчення думок щодо СРФД. Для визначення статистичної значущості їх відповідей використано коефіцієнт конкордації Кендалла W [11], отримані значення якого вказують на незначні відмінності стосовно помітної узгодженості експертів в обох групах: $W_{\text{провізори}} = 0,39$; $W_{\text{фармацевти}} = 0,44$.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів опитування свідчить, що спільним для обох груп респондентів є вкрай низький рівень ознайомленості респондентів із засадничими принципами саморегулювання окремих ринків: 17,7% серед провізорів та 15,1% серед фармацевтів (рис. 1, а). При цьому вражає майже однотайний високий рівень тих респондентів, що не знають або не визначилися з цього питання (понад чотирих п'ятих опитаних обох груп).

Попри це, також майже однотайна опінія респондентів у ставленні до можливості СРФД, зокрема: 38,2% провізорів і 36,8% фармацевтів позитивно її оцінюють (рис. 1, б). Проте майже такий самий відсоток представників відповідних груп опитаних має негативне бачення цього процесу на фоні майже однієї п'ятої провізорів і більш як однієї четвертої фармацевтів, які не змогли висловитися з цього питання.

Як видно з даних таблиці, лише 14,0% провізорів та 16,2% фармацевтів повністю підтримують положення, за якого СРФД має бути обов'язковим для всіх суб'єктів ринку. При цьому по третині опитаних обох груп переважно підтримують та наскільки підтримують, настільки ж і не підтримують. Відрадно, що менше однієї п'ятої респондентів переважно і повністю не підтримують.



а) ознайомленість із засадничими принципами саморегулювання

б) ставлення до можливості саморегулювання фармацевтичної діяльності

Рис. 1. Результати вивчення засадничих питань саморегулювання фармацевтичної діяльності (у %):
зовнішнє кільце – провізори, внутрішнє – фармацевти

Щодо членства у СРФО, то простежуються схожі тенденції у відповідях обох груп респондентів, позаяк майже дві третіх із них (64,2% провізорів і 62,9% фармацевтів) вважає, що таке право може бути лише у ФФ. Проте, понад п'ята частина опитаних (22,3% і 21,0% представників відповідних груп) вбачають доцільність членства всіх працівників фармацевтичної організації незалежно від наявності фармацевтичної освіти. Проте менш як п'ята частина опитаних обох груп (13,2% провізорів і 16,1% фармацевтів) не визначилися з цього питання.

Т а б л и ц я

Результати вивчення думок фармацевтичних фахівців щодо обов'язковості саморегулювання фармацевтичної діяльності та членства у саморегулювальних фармацевтичних організаціях

Варіанти відповіді	Частка, %	
	провізори	фармацевти
<i>СРФД має бути обов'язковим для всіх суб'єктів ринку</i>		
Повністю підтримую	14,0	16,2
Переважно підтримую	37,3	32,3
Наскільки підтримую, настільки ж не підтримую	36,6	35,3
Переважно не підтримую	7,6	9,2
Повністю не підтримую	4,5	7,0
<i>Членом СРФО мають бути</i>		
Лише провізори і фармацевти	64,5	62,9
Усі працівники фармацевтичної організації незалежно від наявності фармацевтичної освіти	22,3	21,0
Не знаю	13,2	16,1

Насамкінець, майже одностайною є opinія представників двох груп респондентів щодо членства у СРФО. Так, 25,4% провізорів і 21,3% фармацевтів членами СРФО готові стати добровільно, 33,3% і 33,8% відповідно – тоді, коли членство стане обов'язковим, а решта (понад двох п'ятих) – не визначилися з відповіддю на дане питання (рис. 2).

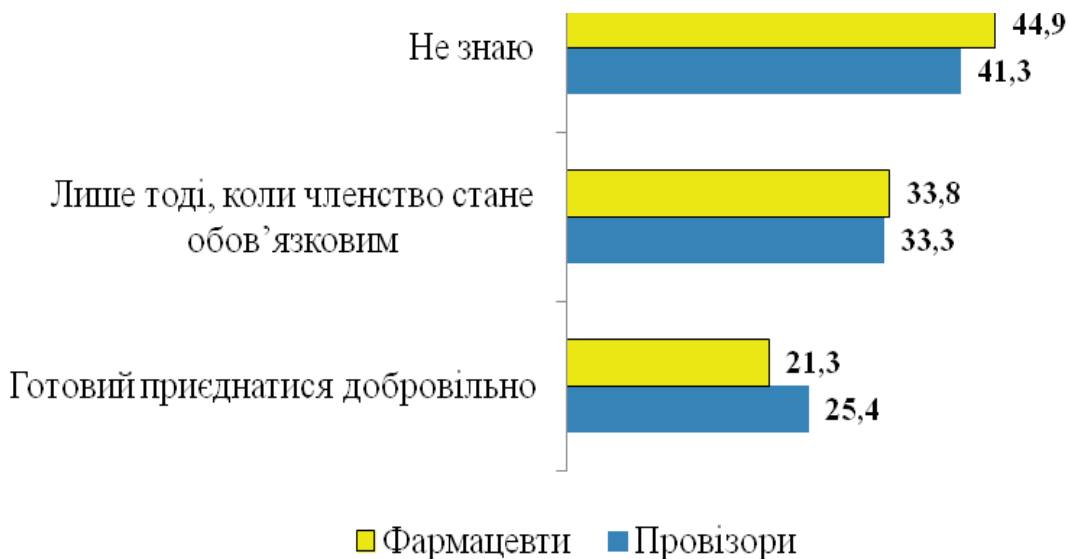


Рис. 2. Ставлення респондентів до членства у саморегульованих фармацевтичних організаціях, у %

У розвинених країнах світу СРФД вже кілька десятиліть є невіддільною складовою належного функціонування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я [12]. Питання СРФД визначається також проектом Закону України «Про самоврядування медичних професій» [13]. Проте для впровадження СРФД в Україні, як вказують результати нашого опитування, необхідна широка підтримка цієї ідеї в професійному середовищі та контактних аудиторій, які наділені контрольними функціями, та тих, які не мають таких функцій. Однак для прийняття того чи іншого рішення ФФ мають, як мінімум, усвідомлювати сутність процесу саморегулювання. Таким чином, на сучасному етапі розвитку українського суспільства, актуальною є пропаганда цінностей громадянського суспільства, яка дасть змогу всім громадянам, у т. ч. ФФ, усвідомити необхідність трансформації загальнолюдських цінностей відповідно до суспільних процесів і розвитку нашого суспільства.

Висновки

1. На підставі опрацювання результатів анкетного опитування 827 ФФ України, серед яких було 67,1% провізорів і 32,9% фармацевтів, виявлено схожість думок обох груп респондентів стосовно їх ознайомленості зі засадничими принципами саморегулювання окремих ринків, ставлення до можливості та обов'язковості СРФД, членства у СРФО та відношення до цього членства. При цьому встановлено недостатнє їх розуміння сутності та необхідності впровадження СРФД.

2. Зважаючи на розвиток СРФД у розвинутих державах та його ймовірне забезпечення на законодавчому рівні України, показано необхідність популяризації ідеї СРФД серед ФФ та контактних аудиторій, які наділені контрольними функціями, та тих, які не мають таких функцій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, комерційної або громадської організації.

Список використаної літератури

1. Указ Президента України від 13. 03. 2020 р. № 87/2020 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 13 березня 2020 року «Про невідкладні заходи щодо забезпечення національної безпеки в умовах спалаху гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS CoV-2». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/87/2020#n2>
2. Постанова КМ України від 05. 12. 2018 р. № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
3. *Балута І. В.* Форми взаємодії неурядових організацій з органами публічного управління // Теорія та практика державного управління. – 2017. – № 1 (56). – С. 1–6. URL: <http://www.kbuapa.kharkov.ua/e-book/tpdu/2017-1/doc/1/07.pdf>
4. *Унгурян Л. М.* Роль общественных организаций и субъектов хозяйствования в саморегулировании фармацевтической практики в Украине // Вестник ЮКГФА. – 2014. – № 2. – С. 19–25. URL: <https://docplayer.ru/65834943-Vestnik-of-the-south-kazakhstan-state-pharmaceutical-academy-republican-scientific-journal.html>
5. *Унгурян Л. М.* Саморегулювання національної фармацевтичної практики: результати пілотного дослідження / Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках: матер. міжнар. наук.–практ. конф. – К.: Київський медичний науковий центр, 2014. – С. 125–126. URL: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/ArUnguryan.pdf>
6. *Сушарина І. В., Немченко А. С., Хоменко В. М.* Визначення пріоритетних напрямків удосконалення державного та суспільного регулювання у фармації // Фарм. часопис. – 2017. – № 1. – С. 38–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7529>
7. *Сушарина І. В., Немченко А. С., Хоменко В. М.* Оцінювання ефективності діяльності фармацевтичних громадських організацій із використанням анкетного опитування фахівців // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 11–19. URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/46/43>
8. Практична фармація. URL: <https://www.facebook.com/groups/303252657278677/permalink/525329025071038/>.
9. *Паніотто В. І., Максименко В. С., Харченко Н. М.* Статистичний аналіз соціологічних даних: монографія. – К.: Видавничий дім «КМ Академія», 2004. – С. 181. URL: https://courses.prometheus.org.ua/assets/courseware/005ec5f0aecb16b17f97888acae507096/c4x/IRF/SOC101/asset/Paniotto__Maksymenko__Kharchenko.PDF
10. Вибірка, її розмір і структура. URL: <http://marketing-helping.com/konspekti-lekcz/25-kurs-marketi-nga/493-2011-01-19-19-44-00.html>
11. *Яшкіна О. І.* Статистичні інструменти визначення узгодженості думок експертів в маркетингових дослідженнях // Економічний вісник НТУУ «Київський політехнічний інститут». – 2013. – № 10. – С. 442–449. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/evntukpi_2013_10_74
12. *March Raymond J.* Self-Regulation in the US Pharmaceutical Market. – Dissertation: PhD. – Texas Tech University, Lubbock, TX, 2017. – 113 p. URL: <https://ttu-ir.tdl.org/bitstream/handle/2346/72635/MARCH-DISSERTATION-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Проект Закону про самоврядування медичних професій в Україні. URL: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=69359

References

1. Ukaz Prezydenta Ukrainy № 87/2020 vid 13. 03. 2020 r. «Pro rishennya Rady nacionalnoyi bezpeky i oborony Ukrainy vid 13 bereznia 2020 roku «Pro nevidkladni zakhody shhodo zabezpechennya nacionalnoyi bezpekyv umovax spalaxu gostroyi respiratornoyi xvoroby COVID-19, sprychy`nenoyi koronavirusom SARS CoV-2». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/87/2020#n2>
2. Postanova KM Ukrainy` vid 5 grudnya 2018 r. № 1022 «Pro zatverdzhennya` Derzhavnoyi strategiyi realizaciyi derzhavnoyi polity`ky` zabezpechennya naselennya likars`ky`my` zasobamy` na period do 2025 roku». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
3. *Baluta I. V.* Formy vzayemodiyi neuryadovykh organizacij z organamy publichnogo upravlinnya // Teoriya ta praktyka derzhavnogo upravlinnya. – 2017. – № 1 (56). – С. 1–6. URL: <http://www.kbuapa.kharkov.ua/e-book/tpdu/2017-1/doc/1/07.pdf>
4. *Unhurian L. M.* Rol obshchestvennykh organizacij i subektov hozyajstvovaniya v samoregulirovanii farmaceutycheskoj praktiki v Ukraine // Vestnik YuKGFA. – 2014. – № 2. – С. 19–25. URL: <https://docplayer.ru/65834943-Vestnik-of-the-south-kazakhstan-state-pharmaceutical-academy-republican-scientific-journal.html>
5. *Unhurian L. M.* Samoregulyuvannya nacionalnoyi farmaceutychnoyi praktyky: rezultaty pilotnogo doslidzhennya / Suchasni tendenciyi u medychnyx ta farmaceutychnyx nauках: mater. mizhnar. nauk.–prakt. konf. – K.: Kyuyivskij medychnyj naukovyj centr, 2014. – С. 125–126. URL: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/ArUnguryan.pdf>
6. *Susharyna I. V., Nemchenko A. S., Khomenko V. M.* Vyznachennya priorytetnykh napryamkiv udoskonalennya derzhavnogo ta suspilnogo reguluyuvannya u farmaciyi // Farm. chasopys. – 2017. – № 1. – С. 38–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7529>
7. *Susharyna I. V., Nemchenko A. S., Khomenko V. M.* Ocinyuvannya efektyvnosti diyalnosti farmaceutychnyx gromadskykh organizacij z vykorystanniam anketnogo opytuvannya faxivciv // Farm. zhurn. – 2017. – № 1. – С. 11–19. URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/46/43>

8. Vybirka, yii rozmir i struktura. – URL: <http://marketing-helping.com/konspekti-lekcz/25-kurs-marketin-ga/493-2011-01-19-19-44-00.html>.

9. Praktychna farmatsiia. URL: <https://www.facebook.com/groups/303252657278677/permalink/525329025071038/>

10. Paniotto V. I., Maksymenko V. S., Kharchenko N. M. Statystychni analiz sotsiolohichnykh danykh: monohrafiia. – Kyiv: Vydavnychiy dim «KM Akademiia», 2004. – S. 181. URL: https://courses.prometheus.org.ua/assets/courseware/005ec5f0aecb16b17f9788acae507096/c4x/IRF/SOC101/asset/Paniotto___Maksymenko_Kharchenko.PDF

11. Yashkina O. I. Statystychni instrumenty vyznachennya uzgodzhenosti dumok ekspertiv v marketyngovy`x doslidzhennyax // Ekonomichny`j visnyk NTUU «Kyivskiy politexnichnyj instytut». – 2013. – № 10. – S. 442–449. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/evntukpi_2013_10_74

12. March, Raymond J. Self-Regulation in the US Pharmaceutical Market. – Dissertation: PhD. – Texas Tech University, Lubbock, TX, 2017. – 113 p. URL: <https://ttu-ir.tdl.org/bitstream/handle/2346/72635/MARCH-DISSERTATION-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

13. Proyeckt Zakonu pro samovyriaduvannya medychnyx profesij v Ukraini. URL: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=69359

Надійшла до редакції 13 серпня 2020 р.

Прийнято до друку 25 серпня 2020 р.

Б. П. Громовик ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>),

О. Б. Панькевич ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>),

Г. І. Білушак ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний університет «Львівська політехніка»

САМОРЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В УКРАЇНІ: ОПІНІЯ ПРОВІЗОРІВ І ФАРМАЦЕВТІВ

Ключові слова: саморегулювання, фармацевтична організація, фармацевтична діяльність, провізор, фармацевт, соціологічне дослідження

А Н О Т А Ц І Я

Цілі сталого розвитку на 2016–2030 рр., затверджені у вересні 2015 р. на Саміті Організації Об'єднаних Націй, можливі лише за умови побудови інституту саморегулювання фармацевтичної діяльності та подальшого налагодження ефективної взаємодії органів державної влади із саморегулювними фармацевтичними організаціями. Результати опрацювання джерел наукової літератури свідчать, що різними аспектами становлення саморегулювання фармацевтичної діяльності в Україні займалися ряд вітчизняних дослідників. Попри те залишається низка малодосліджуваних і дискусійних питань, які потребують подальших досліджень.

Метою роботи було вивчення думки як провізорів, так і фармацевтів щодо розуміння сутності та необхідності впровадження саморегулювання фармацевтичної діяльності в Україні, їх готовності стати членами саморегулюваних фармацевтичних організацій.

Для вирішення поставленої мети було використано методи: анкетування, математичної статистики, узагальнення та інтерпретації результатів. Первинними даними слугували 894 анкети, з яких відібрано та опрацьовано 827 якісно заповнених анкет очно-заочного опитування, що проводили у більшості (16 із 25) контрольованих урядом України регіонів.

На підставі опрацювання результатів анкетного опитування фармацевтичних фахівців, серед яких було 67,1% провізорів і 32,9% фармацевтів, встановлено вкрай низький рівень ознайомленості респондентів зі засадничими принципами саморегулювання окремих ринків: 17,7% серед провізорів та 15,1% серед фармацевтів. Попри те, 38,2% опитаних провізорів та 36,8% інших респондентів позитивно ставляться до можливості саморегулювання фармацевтичної діяльності, принцип обов'язковості якого для всіх суб'єктів ринку повністю підтримали 14,0% провізорів та 16,2% фармацевтів. Натомість, майже дві треті опитаних (64,5% і 62,9% представників відповідних груп) вважають, що лише провізори та фармацевти мають бути членами саморегулюваних фармацевтичних організацій, а 25,4% провізорів і 21,3% фармацевтів готові добровільно стати їх членами.

Таким чином, виявлено схожість думок обох груп фармацевтичних фахівців стосовно їх ознайомленості зі засадничими принципами саморегулювання окремих ринків, ставлення до можливості та обов'язковості саморегулювання фармацевтичної діяльності, членства у саморегулюваних фармацевтичних організаціях та відношення до цього членства. При цьому встановлено недостатнє їх розуміння сутності та необхідності впровадження саморегулювання фармацевтичної діяльності. Зважаючи на розвиток саморегулювання фармацевтичної діяльності у розвинутих державах та його ймовірне забезпечення на законодавчому рівні України, показано необхідність популяризації ідеї саморегулювання фармацевтичної діяльності серед фармацевтичних фахівців та контактних аудиторій, які наділені контрольними функціями, та тих, які не мають таких функцій.

Б. П. Громовик ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>),
О. Б. Панькевич ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>),
Г. И. Билушак ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Национальный университет «Львовская политехника»

САМОРЕГУЛИРОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УКРАИНЕ: МНЕНИЯ ПРО- ВИЗОРОВ И ФАРМАЦЕВТОВ

Ключевые слова: саморегулирование, фармацевтическая организация, фармацевтическая деятельность, провизор, фармацевт, социологическое исследование

АННОТАЦИЯ

Цели устойчивого развития на 2016–2030 гг., утвержденные в сентябре 2015 г. на Саммите Организации Объединенных Наций, возможны только при условии построения института саморегулирования фармацевтической деятельности и дальнейшего налаживания эффективного взаимодействия органов государственной власти с саморегулируемыми фармацевтическими организациями. Результаты изучения источников научной литературы свидетельствуют, что различными аспектами становления саморегулирования фармацевтической деятельности в Украине занимались ряд отечественных исследователей. Несмотря на это, остается ряд малоисследованных и дискуссионных вопросов, требующих дальнейших исследований.

Целью работы было изучение мнения как провизоров, так и фармацевтов по поводу пониманию сущности и необходимости внедрения саморегулирования фармацевтической деятельности в Украине, их готовности стать членами саморегулируемых фармацевтических организаций.

Для достижения поставленной цели были использованы методы: анкетирования, математической статистики, обобщения и интерпретации результатов. Первичными данными служили 894 анкеты, из которых отобраны и обработаны 827 качественно заполненных анкет очно-заочного опроса, проведенного в большинстве (16 из 25) контролируемых правительством Украины регионов.

На основании обработки результатов анкетного опроса фармацевтических специалистов, среди которых было 67,1% провизоров и 32,9% фармацевтов, установлен крайне низкий уровень осведомленности респондентов с основополагающими принципами саморегулирования отдельных рынков: 17,7% среди провизоров и 15,1% среди фармацевтов. Несмотря на это, 38,2% опрошенных провизоров и 36,8% других респондентов положительно относятся к возможности саморегулирования фармацевтической деятельности, принцип обязательности которого для всех субъектов рынка полностью поддержали 14,0% провизоров и 16,2% фармацевтов. Зато, почти две трети опрошенных (64,5% и 62,9% представителей соответствующих групп) считают, что только провизоры и фармацевты должны быть членами саморегулируемых фармацевтических организаций, а 25,4% провизоров и 21,3% фармацевтов готовы добровольно стать их членами.

Таким образом, обнаружено сходство мнений обеих групп фармацевтических специалистов относительно их осведомленности с основополагающими принципами саморегулирования отдельных рынков, отношения к возможности и обязательности саморегулирования фармацевтической деятельности, членства в саморегулируемых фармацевтических организациях и сопричастности к этому членству. При этом установлено недостаточное их понимание сущности и необходимости внедрения саморегулирования фармацевтической деятельности. Смотря на развитие саморегулирования фармацевтической деятельности в развитых государствах и его вероятное обеспечение на законодательном уровне Украины, показана необходимость популяризации идеи саморегулирования фармацевтической деятельности среди фармацевтических специалистов и контактных аудиторий, наделенных контрольными функциями, и тех, которые не имеют таких функций.

B. P. Hromovyk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>),
O. B. Pankevych ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>),
G. I. Bilushchak ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>)

¹ *Danylo Halatsky Lviv National Medical University*

² *Lviv Polytechnic National University*

SELF-REGULATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVITY IN UKRAINE: OPINION OF PHARMACISTS AND PHARMACY TECHNICIANS

Key words: self-regulation, pharmaceutical organization, pharmaceutical activity, pharmacist, pharmacy technician, sociological research

ABSTRACT

The Sustainable Development Goals for 2016–2030, approved in September 2015 at the United Nations Summit, are possible only if the institution of self-regulation of pharmaceutical activities (SRFD) is built and further effective cooperation of public authorities with self-regulatory pharmaceutical organizations (SRPhO). The results of the study of sources of scientific literature show that various aspects of the formation of SRPhA in Ukraine have been studied by a number of domestic researchers. Despite this, a number of little-studied and debatable issues remain that require further research.

The aim of the work was to study the opinion of pharmacists and pharmacy technicians on the understanding of the essence and necessity of introducing SRPhA in Ukraine, their readiness to become members of SRPhO.

To reach this goal, the following methods were used: questionnaires, mathematical statistics, generalization and interpretation of results. The primary data were taken from 894 questionnaires, 827 of qualitatively completed face-to-face and part-time questionnaires were selected and processed, they were conducted in the majority (16 out of 25) of regions controlled by the Government of Ukraine.

According to the results of a questionnaire survey of pharmaceutical specialists (PhS), including 67.1% of pharmacists and 32.9% of pharmacy technicians, the respondents' level of acquaintance with the basic principles of self-regulation of certain markets is extremely low: 17.7% among pharmacists and 15.1% among pharmacy technicians. Nevertheless, 38.2% of the surveyed pharmacists and 36.8% of other respondents have a positive attitude to the possibility of SRPhA, the principle of obligation of which for all market participants was fully supported by 14.0% of pharmacists and 16.2% of pharmacy technicians. Instead, almost two-thirds of respondents (64.5% and 62.9% of the relevant groups) believe that only pharmaceutical specialists can be members of the SRPhO, and 25.4% of pharmacists and 21.3% of pharmacy technicians are willing to become its members voluntarily.

Thus, found the similarities of both groups of PhS regarding their familiarity with the basic principles of self-regulation of individual markets, their attitude to the possibility and binding nature of SRPhA, membership in the SRPhO and attitude to this membership. At the same time, the survey showed their insufficient understanding of the essence and necessity of SRPhA implementation. Given the development of SRPhA in well-developed countries and its nurturing at the legislative level of Ukraine, there is a need to promote the idea of SRPhA among PhS and contact audiences, which are endowed with control functions, and those who do not have such functions.

Електронна адреса для листування з авторами: hromovuk@gmail.com

(Громовик Б. П.)

А. С. НЕМЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>), д-р фарм. наук, проф.,
В. М. НАЗАРКІНА (<http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>), канд. фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

УДОСКОНАЛЕННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РЕФЕРЕНТНОГО ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ

Ключові слова: референтне ціноутворення, препарати інсуліну, пілотний проект, доступність ліків

A. S. NEMCHENKO (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),

V. N. NAZARKINA (<http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

IMPROVEMENT OF MODERN APPROACHES TO REFERENCE PRICING FOR INSULIN PREPARATIONS

Key words: reference pricing, insulin preparations, pilot project, drug availability

Цукровий діабет (ЦД) визнано однією з найважливіших глобальних медико-соціальних проблем, що зумовлюється широким розповсюдженням захворювання, тяжкістю ускладнень, високою вартістю засобів діагностики і лікування. Незважаючи на значні досягнення у галузі діабетології, ЦД залишається невиліковним, і для збереження життя і працездатності хворий має постійно отримувати замісну інсулінотерапію.

Згідно з даними Міжнародної федерації діабету (IDF), наразі у світі зареєстровано 415 млн. хворих на ЦД [1, 2]. В Україні виявлено понад 1,2 млн. таких хворих і щороку реєструється більше 100 тис. нових випадків захворювання, причому до 15% із них страждає на ЦД I типу. У всьому світі ЦД є однією з 10 основних причин смертності (так, у 2019 р. внаслідок ЦД та його ускладнень померло 4,2 млн. осіб) [3].

Усвідомлюючи загрозу, яку становить для людства ЦД, Генеральна Асамблея ООН прийняла 20. 12. 2006 р. Резолюцію про діабет та закликала об'єднати зусилля у боротьбі з діабетом. Витрати, пов'язані з наданням медичної допомоги хворим, оцінюються у 2–3% загальних видатків на охорону здоров'я (ОЗ); майже 80% припадає на лікування ускладнень, 20% – на закупівлю цукрознижувальних препаратів і засобів контролю [4]. За даними IDF, вартість лікування одного хворого хоча б з одним хронічним ускладненням становить в середньому від 6 до 18 тис. дол. США на рік [1].

Відповідно до глобальних цілей ВООЗ та ООН, передбачено досягнення до 2030 р. загального медичного покриття для населення та зменшення на 30% передчасної смерті від неінфекційних захворювань, зокрема діабету. Однак наразі у багатьох країнах відсутній національний план лікування діабету, близько 50% населення світу не має повного покриття основними медичними послугами.

На сучасному етапі реформування вітчизняної ОЗ та системи публічних закупівель здійснюється відпрацювання механізмів референтного ціноутворення та відшкодування вартості лікарських засобів (ЛЗ) для лікування важких хронічних захворювань, зокрема ЦД I та II типу. Так, референтне ціноутворення в Україні запроваджено з 2012 р. у зв'язку з реалізацією пілотного проекту з державного регулювання цін на гіпотензивні ЛЗ. У процесі розроблення нормативно-правової бази щодо державного регулювання цін на препарати інсуліну, починаючи з

2014 р., підходи до формування референтних цін неодноразово змінювалися внаслідок низки як об'єктивних, так і суб'єктивних факторів. Однак, на наше переконання, діючі підходи до ціноутворення та відшкодування вартості препаратів інсулінів потребують удосконалення з точки зору методології, зокрема обґрунтування вибору референтних країн та власне методики визначення референтних цін з урахуванням як світового досвіду, так і особливостей національної системи ОЗ.

Дослідженням сучасних підходів до референтного ціноутворення на ЛЗ присвячено роботи багатьох закордонних та вітчизняних вчених, серед них: А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, Л. В. Галій, І. В. Кубарева, К. Landa, К. Ruggeri, E. Nolte, S. Vogler, C. Leopold, P. Kanavos, M. Toumi та ін. Актуальні проблеми діабетології та інсулінотерапії розкрито у наукових працях ендокринологів – Б. Маньковського, І. Кондрацької, Л. В. Журавльової, О. М. Кривоносової, І. О. Власенко, D. M. Nathan, публікаціях Міжнародної діабетичної федерації (IDF), Американської діабетичної Асоціації (ADA), провідних компаній виробників (Novo Nordisk). Соціально-економічні та епідеміологічні аспекти лікування цукрового діабету висвітлюються у роботах Прудіус П. Г., Сторожук М. О. Проблемі відшкодування вартості препаратів інсуліну присвячено роботи І. Кондрацької, А. Урбанович, М. П. Молнар. При цьому проблема підвищення ефективності забезпечення хворих на ЦД доступними препаратами інсуліну залишається невирішеною.

Метою роботи є обґрунтування підходів до референтного ціноутворення на препарати інсуліну.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, статистичні дані, показники цін, офіційні сайти уповноважених органів референтних країн. Дослідження здійснювали з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі здійснено аналіз епідеміологічних показників – захворюваності та поширеності ЦД в Україні та світі. Встановлено, що починаючи з 2000 р. поширеність ЦД (типу I та II, діагностованого і недиагностованого) серед людей віком 20–79 років зросла більш ніж у три рази – зі 151 млн. (на той час 4,6% населення світу) до 463 млн. (відповідно 9,3%). За прогнозами експертів, у 2030 р. кількість хворих на діабет зросте до 578 млн. (10,2% населення), у 2045 р. – до 700 млн. (10,9%).

Європейський регіон, за даними ВООЗ, посідає III місце за кількістю хворих на діабет у світі (60 млн.) – це 1 із 11 дорослих, при цьому більше третини (41%) людей, хворих на діабет, не мають встановленого діагнозу, тому існує високий ризик розвитку ускладнень. 31% смертей, пов'язаних із діабетом – у людей віком до 60 років. Також в Європі найбільше дітей та підлітків хворіють на ЦД I типу (296,5 тис.). За даними Міжнародної діабетичної федерації IDF, в Європі перші місця за кількістю хворих на діабет у 2019 р. посідають Німеччина – 9,5 млн., Росія – 8,3 млн., Туреччина – 6,6 млн., Італія – 3,7 млн., Іспанія – 3,6 млн.

Щорічні глобальні витрати на лікування ЦД оцінюють у 760 млрд. дол. США і, за прогнозами, до 2030 р. сягнуть 825 млрд. дол. США. Витрати Європи, пов'язані з діабетом, становлять 161 млрд. дол. США, тобто 21% від загальних світових витрат [1]. На доступ та доступність інсуліну впливають політичні й соціально-

економічні фактори як на глобальному, так і на національному рівні. При цьому одним з основних факторів є необґрунтовані націнки у ланцюзі поставок препаратів. Ціни реалізації на препарати коливаються від 2,24 до 43,51 дол. США (медіана – 5,99 дол.) для інсуліну людини та від 6,88 до 81,67 дол. (медіана – 34,20 дол.) для аналогового інсуліну за 10 мл, 100 міжнародних одиниць (МО) еквівалента у флаконі [1]. Слід зазначити, що у більшості країн хворі отримують інсулін безоплатно, рідше – на умовах співплатежів. Що стосується аналогів, то у багатьох країнах Центральної та Східної Європи платники визнають переваги аналогових інсулінів, але наполягають на обмеженні їх призначення через надмірно високу вартість та обмеженість ресурсів ОЗ [5]. У державному секторі середня ціна на інсулін людини становить 7,64 дол. США (від 2,16 до 36,70 дол. США), на аналог – у 6 разів вище. У приватному секторі інсулін людини та аналог коштує відповідно у 3 та 5 разів вище за еквівалент флакону 10 мл, 100 МО. За оцінками експертів, виходячи з показників собівартості, щорічні витрати на препарати інсуліну людини середньої тривалості мають становити 72 дол. США, а на аналоги тривалої дії – 133 дол. США, що на порядок нижче, ніж фактичні витрати [1].

Ключовими елементами моделі референтного ціноутворення на препарати інсуліну, які потребують удосконалення, є такі:

- 1) визначення критеріїв розподілу препаратів інсуліну на референтні групи (РГ);
- 2) референтні країни (обґрунтування вибору);
- 3) методика розрахунку оптово-відпускної та референтної ціни.

Методологія референтного ціноутворення передбачає формування референтних груп, у зв'язку з цим відповідно до АТХ-класифікації препарати інсуліну було нами поділено на 4 групи за швидкістю та тривалістю дії [6] (табл. 1).

Нами було проведено аналіз вітчизняного ринку інсулінів. Препарати інсуліну належать до біотерапевтичних препаратів (БП), які ділять на референтні та аналогічні. Сьогодні у світі налічується більше 200 препаратів інсуліну та аналогів, які відрізняються за клініко-фармакологічними характеристиками, тривалістю дії, ступенем очищення та дають змогу застосовувати різні режими інсулінової терапії (2–4 і більше ін'єкцій на день).

Станом на 01. 04. 2020 р. у Державному реєстрі ЛЗ зареєстровано 60 торгових найменувань (без урахування форм випуску), із них 42 – готові ЛЗ, 4 – порошок (субстанція) для фармацевтичного застосування та 14 – лікарські форми *in bulk*. Серед зареєстрованих ЛЗ лише 14,3% – вітчизняні (6 позицій), 16,7% – спільного виробництва (7 препаратів) та 69% – іноземні (29 препаратів інсуліну) [7].

Як бачимо, на ринку України переважають препарати, вироблені провідними фармацевтичними компаніями світу – Ново Нордіск (Данія), Санофі-Авентіс (Німеччина), Ліллі Франс (Франція), Біотон (Польща). Вітчизняні виробники (ПАТ «Фармак», ПрАТ «По виробництву інсулінів «Індар»») орієнтовані на виробництво *Insulin human* груп А10АВ01, А10АD01, А10АC01 переважно у вигляді флаконів (5 мл та 10 мл) і картриджів. Попередньо заповнені шприц-ручки випускають тільки іноземні компанії [8].

У реєстрі референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01. 02. 2020 р. (наказ МОЗ України від 17. 03. 2020 р. № 668) офіційно встановлено ціни на 77 торгових найменувань, із них 45 – імпорتنі ЛЗ (що становить 58,4%), 21 – вітчизняного виробництва (27,3%), 11 – спільного виробництва за участю німецьких або індійських компаній (14,3%) [9].

Класифікація препаратів інсуліну та аналогів за дією

Вид інсуліну	МНН	Торгова назва, виробник (країна)	Форма випуску		
			фл	к	ш/р
<i>A10A B Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, швидкої дії</i>					
Аналоги ультракороткої дії	A10AB04 I. lispro	Хумалог® Ліллі Франс, Франція	+	+	+
	A10AB05 I. asparagine	Новорапід® Флекспен® Ново Нордск, Данія	-	-	+
	A10AB06 I. glulisine	Епайдра® Санофі-Авентіс, Німеччина	+	+	+
Короткої дії	A10AB01 I human генно-інженерний	Актрапід® НМ, Ново Нордск, Данія	+	+	+
		Фармасулін ®Н Фармак, Україна	+	+	-
		Хумодар® Р 100Р, Індар, Україна	+	+	-
		Генсулін Р, Біотон, Польща	+	+	-
		Хумулін Регуляр Ліллі Франс, Франція	-	+	+
		ІнсуманРапід®, Санофі-Авентіс, Німеччина / ФармаЛайф Україна	+	+	+
<i>A10A C Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, середньої тривалості дії</i>					
Середньої дії	A10AC01 Insulin human ізофан генно-інженерний	Фармасулін® Н НР, Фармак, Україна	+	+	-
		Протафан® НМ Ново Нордск, Данія	+	+	+
		Хумодар® Б100Р, Індар, Україна	+	+	+
		Генсулін Н Біотон, Польща	+	+	-
		ІнсуманБазал® Санофі-Авентіс, Німеччина / ФармаЛайф Україна	+	+	+
		Хумулін НПХ Ліллі Франс, Франція	-	+	+
<i>A10A E Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, тривалої дії</i>					
Тривалої дії (аналогі інсуліну людини)	A10AE04 I. glargine	Лантус® Солостар® (Санофі-Авентіс, Німеччина)	-	-	+
		Айлар® Біокон/Фармак, Індія/Україна	-	+	-
		ТожеоСолостар (Санофі-Авентіс, Німеччина)	-	-	+
	A10AE05 I. detemir	Левемір® Флекспен® Ново Нордск, Данія	-	-	+
Подовженої дії (аналогі)	A10AE06 I. degludec	Тресіба® Флекстач® Ново Нордск, Данія	-	-	+
<i>A10A D Комбінації інсулінів середньої та тривалої дії з інсулінами швидкої дії</i>					
Комбінації інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів*	A10AD01 I. human двофазний генно-інженерний	Фармасулін Н 30/70 (Фармак, Україна)	+	+	-
		Хумулін М3 Ліллі Франс, Франція	-	+	+
		Мікстард® 30 НМ Ново Нордск, Данія	+	+	+
		ІнсуманКомб 25® Санофі-Авентіс, Німеччина / ФармаЛайф Україна	+	+	+
		Генсулін М 30 (Біотон, Польща)	+	+	
		Хумодар® К25 100Р Індар, Україна	+	+	
Комбінації аналогів ультракороткої дії	A10AD04 I. lispro двофазний	Хумалог® Мікс 25 Ліллі Франс, Франція	-	+	+
		Хумалог® Мікс 50 Ліллі Франс, Франція	-	+	+
	A10AD05 I. aspart двофазний	Новомікс® 30 Флекспен®, Ново Нордск, Данія	-	-	+
Комбінації аналогів подовженої та ультракороткої дії	A10AD06 I. degludecand I. aspart 70/30	Райзодег® Флекстач® Ново Нордск, Данія	-	-	+

Слід зауважити, що в Україні з 2019 р. підлягає реімбурсації препарат A10AE54 Insulin glargine and lixisenatide Соліква (Санofi-Авентіс, Німеччина). Соліква використовується для лікування діабету II типу та не підлягає відшкодуванню в багатьох країнах Східної Європи, Британії та Канаді. За даними «Моріон», споживання цього препарату в 2019 р. у госпітальному секторі становило 37 уп. на суму 68,66 тис. грн., у роздрібному – 3 190 уп. на суму 6,5 млн. грн.

На наступному етапі проведено аналіз споживання препаратів інсуліну різних груп. Вибір препаратів інсуліну здійснюється лікарем з урахуванням тяжкості захворювання (зокрема рівня глікемії) та індивідуальних характеристик пацієнта (спосіб життя, дотримання дієти, можливість забезпечити частоту ін'єкцій та належний моніторинг глікемії) [10].

Інсулін вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій або інфузій. Для підвищення зручності й точності інсулінотерапії розроблено різні засоби введення інсуліну (шприц-ручки та дозатори (інсулінові помпи)). «Клінічним дослідженням з контролю над діабетом і його ускладненнями» (The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) [11], найбільшим у світі дослідженням ЦД I типу, підтверджено, що найкращим режимом лікування ЦД є режим, котрий максимально імітує природну секрецію інсуліну в організмі здорової людини. Цей режим називається «інтенсифікованим» або «базис-болусним» та полягає у введенні інсуліну короткої або ультракороткої дії перед кожним прийомом їжі для контролю рівня цукру в крові після їжі («болусний інсулін») у комбінації з ін'єкцією інсуліну середньої тривалості чи тривалої дії для створення базового фону інсуліну в організмі («базальний інсулін») [12].

Сучасні цифрові тенденції інсулінотерапії передбачають використання спеціальних пристроїв (інсулінових pomp), що дає змогу проводити інтенсивну інсулінотерапію в поєднанні з моніторингом рівня глюкози і підрахунком кількості вуглеводів. При цьому використовують інсулін короткої або ультракороткої дії (Епайдра®, Хумалог® та Новорапід®) [13].

Відповідно до ПКМУ № 239 від 23. 03. 2016 р., повне або часткове відшкодування вартості тих чи інших препаратів інсуліну здійснюється за категоріями хворих (наразі виділено 11 категорій) [14, 15]. Самоконтроль глюкози крові, голки і шприци та витратні матеріали для інсулінових pomp не підтримуються державними службами діабету та додають до фінансового тягаря, який лягає на пацієнта, на відміну від багатьох країн ЄС, де такі витрати відшкодовуються [16, 17].

У зв'язку з впровадженням у 2016 р. електронного Реєстру пацієнтів, які потребують інсулінотерапії, а з 01. 01. 2017 р. – системи реімбурсації препаратів інсуліну, дані щодо доступу та доступності інсуліну є більш відкритими і прозорими, ніж раніше, коли інсуліни закуповували централізовано і надавали хворим лікарі [14].

У результаті аналізу динаміки споживання препаратів інсуліну у госпітальному сегменті за 2015–2019 рр. спостерігається значне зниження споживання (у натуральному та грошовому вираженні), починаючи з 2016 р., що зумовлено впровадженням пілотного проекту з відшкодування вартості ЛЗ. Так, у 2017 р. кількість спожитих упаковок скоротилася на 2,5 млн. порівняно з 2016 р. (на 62,7%), у 2018 р. – ще на 1,4 млн. (на 92% порівняно з 2017 р.). При цьому в роздрібному сегменті, навпаки, споживання за останні 5 років збільшилося більш ніж у 10 разів.

Впровадження електронного реєстру хворих на ЦД дало змогу визначитись із фактичним числом хворих (наразі це 203 128 дорослих та 9 860 дитячого віку), рецептів (2 347 тис.) та сумою бюджетних коштів (1,47 млрд. грн.) у цілому в Україні. Аналіз даних ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл» дав змогу встановити, що в середньому по Україні на одного дорослого пацієнта за рік виписується 11 рецептів та 15 – на дитину, середня вартість 1 рецепта становить 627,56 грн. (вартість 1 рецепта

є найвищою у Києві – 1 080,40 грн., найнижчою – у Вінницькій обл. – 458,31 грн.). За місяць один лікар-ендокринолог виписує 116, а одна аптека відпускає 151 рецепт. Лідерами за кількістю відпущених рецептів є Дніпропетровська обл., м. Київ та Харківська обл. Протягом 2019 р. лише у Дніпропетровській області відпущено 238 тис. рецептів на препарати інсуліну на загальну суму 128,4 млн. грн.

Лідерами споживання в госпітальному сегменті у 2019 р. є препарати інсуліну швидкої дії групи A10A B01 Insulin (human) (109,5 тис. уп. та 19,6 млн. грн. відповідно). У роздрібному сегменті провідні позиції займають інсуліни середньої тривалості дії A10A C01 Insulin (human) – 1,1 млн. уп. на суму 437,5 млн. грн.

Як вже наголошувалося раніше, діюча в Україні модель ціноутворення та відшкодування вартості препаратів інсулінів має певні недоліки та потребує удосконалення, насамперед, у напрямі розроблення єдиної методології референтного ціноутворення для препаратів вітчизняного та іноземного виробництва. Підходи до реімбурсації вартості препаратів інсуліну також потребують удосконалення.

У рамках дослідження було виконано зовнішнє реферування оптово-відпускних цін на 107 препаратів інсуліну за торговими назвами (у розрахунку на 1 МО). Відповідно до чинного порядку розрахунку референтної ціни (ціни відшкодування) на препарати інсуліну (наказ МОЗ України від 13. 04. 2016 р. № 359) референтними країнами є: Болгарія, Молдова, Польща, Словаччина, Чехія, Латвія, Сербія та Угорщина. Окрім вказаних країн, додатково досліджували ціни на інсуліни з доступних джерел в Литві, Греції, Казахстані, Данії, Румунії.

Нами було виділено основні критерії розподілу препаратів інсуліну на референтні групи: 1) АТХ-код (згідно з класифікацією АТХ інсуліни поділяються за МНН та тривалістю дії), 2) форма випуску (флакони, картриджі та шприц-ручки). Виділено 26 референтних груп (РГ), за якими і здійснювали аналіз.

Так, було визначено загальну кількість доступних показників цін на ЛЗ у кожній референтній країні, зокрема за кожною РГ, проведено аналіз цін та визначено країни з мінімальними цінами по кожній РГ (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Критерії вибору референтних країн

Країна	Кількість цінкових позицій в офіційних джерелах		Наявність в офіційних джерелах препаратів референтних груп		Мінімальні ціни на ЛЗ*	
	кількість препаратів	питома вага, %	кількість РГ	питома вага, %	кількість позицій	питома вага, %
Чехія	36	33,6	21	80,8	4	8,9
Словаччина	34	31,8	20	76,9	10	22,2
Польща	33	30,8	16	61,5	7	15,6
Румунія	30	28,0	22	84,6	14	31,1
Греція	29	27,1	23	88,5	8	17,8
Угорщина	26	24,3	17	65,4	16	35,6
Данія	22	20,6	19	73,1	–	–
Болгарія	21	19,6	14	53,8	1	2,2
Латвія	19	17,8	15	57,7	–	–
Литва	19	17,8	14	53,8	–	–
Сербія	18	16,8	13	50,0	–	–
Молдова	15	14,0	13	50,0	2	4,4
Казахстан	15	14,0	10	38,5	7	15,6

П р и м і т к а: * – порівняння було можливе за 45 торговими назвами.

Встановлено, що однією з основних проблем є доступність даних про референтні ціни на ЛЗ. Так, лише для препарату Лантус® Солостар®, Санофі-Авентіс маємо дані про ціни у всіх 13 аналізованих країнах. При цьому тільки Лантус® і Хумулін Регуляр мають показники цін у всіх 8 країнах, що офіційно визначені як референтні для України. За більшістю референтних груп наявна інформація про ціни лише у 2–4 країнах.

Розраховано розбіжності між задекларованими ОВЦ в Україні та у референтних країнах (у розрахунку на 1 МО). Встановлено, що переважна більшість препаратів вітчизняного виробництва має ціни нижчі (на 2,5–14%), ніж середня ОВЦ в референтних країнах.

При цьому найчастіше найнижчі ціни на інсуліни відзначаються в Угорщині – 16 торгових найменувань (35,5%), Румунії – 14 (31%), Словаччині – 10 (22%), Греції – 8 (17,7%), Польщі та Казахстані по 7 (15,5%), Чехії – 4 (9,2%), Молдові – 2 (4,4%), Болгарії – 1 (2,2%). Це необхідно враховувати при виборі референтних країн.

Таким чином, за результатами аналізу нами пропонуються такі референтні країни: Угорщина, Румунія, Словаччина, Греція, Польща, Чехія (основні), Болгарія, Латвія, Казахстан (додаткові).

Проведено детальний аналіз підходів до визначення референтних цін та відшкодування вартості інсулінів у кожній з обраних для аналізу країн. Встановлено, що у більшості держав Європи при зовнішньому реферуванні цін застосовують метод найнижчих цін або середньої з трьох найнижчих. При цьому, як правило, «кошик» країн включає більше 10 країн.

Із метою розроблення оптимальної методики встановлення референтних цін нами було виконано розрахунки цін за різними підходами: 1) середньоарифметична без урахування критичних значень (мінімального та максимального); 2) медіана, 3) мінімальне значення інтервалу цін з урахуванням середньоквадратичного відхилення, 4) мінімальна ціна в референтних країнах, 5) середня, 6) середня з трьох найнижчих.

Перші два методи показали свою неспроможність (при розрахунку за першим методом мали найвищі ціни у 39 випадках із 45; медіани – 16). Визначення мінімальних цін з урахуванням середньоквадратичного відхилення дає найкращі результати, але складний у застосуванні. Таким чином, ми схилиємося до думки, що оптимальним варіантом є визначення мінімальної ціни або середньої з трьох найнижчих. Такий підхід відповідає досвіду європейських країн, а головне – враховує значну обмеженість бюджетних коштів в Україні та низьку платоспроможність пацієнтів.

Відповідно до запропонованої методики зовнішнього реферування, а саме визначення ОВЦ за первинну упаковку препаратів інсуліну визначають як середню з трьох найнижчих цін в референтних країнах по кожній референтній групі. Для визначення ціни повного відшкодування (референтної ціни) за первинну упаковку лікарського засобу до розрахованої ОВЦ за первинну упаковку додається 10% оптово-постачальницької надбавки, 10% роздрібною надбавки та 7% ПДВ.

Нами проаналізовано вплив запропонованої методики зовнішнього реферування цін (на прикладі препаратів, які є лідерами споживання у 2019 р. за даними ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл») (табл. 3).

Так, в госпітальному сегменті це препарати групи A10AB01 Insulin (human) – 63,5 тис. уп., 19,6 млн. грн. (РГ № 1-№3), у роздрібному сегменті – 1,1 млн. уп., 437,5 млн. грн. (РГ № 11-№13). До того ж, саме до цих груп входять вітчизняні препарати. Беззаперечним лідером споживання серед препаратів інсуліну є Фармасулін (Фармак, Україна) (РГ № 1-2, № 11,-12, № 14-15) – 1 млн. уп. в роздрібному сегменті, 49 тис. уп. – у госпітальному.

Для запобігання підвищення цін вітчизняними виробниками така ціна встановлюється як гранична. При цьому ціни на імпортні інсуліни можуть знизитися за деякими позиціями до 37%.

Т а б л и ц я 3

Аналіз впливу запропонованої методики реферування на рівень цін

Торгові найменування	Виробник, країна	Доза	Середня ОВЦ із 3-х найнижчих	ОВЦ чинний реєстр	Прогноз змін ціни, %
<i>РГ №11 A10AC01 Insulin (human), флакон</i>					
ФАРМАСУЛІН® HNP	ПАТ «Фармак», Україна	5 мл, 10 мл	0,2802	0,274	+2,2%
ХУМОДАР® Б100Р	«Індар», Україна	5 мл № 1, № 5, 10 мл		0,25	+10,7%
				0,245	+12,6%
ІНСУМАН БАЗАЛ®	Санофі-Авентіс/ ФармаЛайф, Німеччина/ Україна	5 мл № 1, № 5, 10 мл		0,24	+14,3%
ГЕНСУЛІН Н	БІОТОН С.А., Польща	10 мл		0,3383	-20,7%
ПРОТАФАН® НМ	Ново Нордіск, Данія	10 мл	0,2855	-1,9%	
<i>РГ №12 A10AC01 Insulin (human), картридж</i>					
ХУМОДАР® Б100Р	«Індар», Україна	3 мл № 3, № 5	0,2948	0,3167	-7,4%
ФАРМАСУЛІН® HNP	ПАТ «Фармак», Україна	3 мл		0,3667	-24,4%
ХУМУЛІН НПХ	Ліллі Франс, Франція	3 мл		0,3346	-13,5%
ГЕНСУЛІН Н	БІОТОН С.А., Польща	3 мл		0,3463	-17,5%
ІНСУМАН БАЗАЛ®	Санофі-Авентіс/ ФармаЛайф, Німеччина/ Україна	3 мл № 5, № 10		0,3333	-13,1%
ПРОТАФАН® НМ ПЕНФІЛ®	Ново Нордіск, Данія	3 мл		0,3343	-13,4%

Таким чином, запропоновані нами підходи дали змогу розробити узагальнену модель референтного ціноутворення на препарати інсуліну, яка обґрунтована розрахунками та є оптимальною в сучасних умовах реформування вітчизняної ОЗ.

В и с н о в о к

З метою удосконалення системи фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД І типу здійснено комплексне дослідження, кінцевою метою якого було удосконалення підходів та розроблення узагальненої моделі референтного ціноутворення на препарати інсуліну. Дослідження передбачало аналіз епідеміологічних показників та реєстру хворих на ЦД, аналіз вітчизняного ринку антидіабетичних засобів, а також структури та динаміки споживання препаратів для лікування ЦД у госпітальному та роздрібному (аптечному) сегменті. Встановлено, що впровадження пілотного проекту з відшкодування вартості препаратів інсуліну та електронного реєстру хворих дає змогу суттєво підвищити ефективність інсулінотерапії, забезпечує індивідуальний підхід до потреб пацієнта, прозорість та можливість контролювати раціональність витрачання бюджетних коштів. Проведено зовнішнє реферування цін на 107 препаратів інсуліну у 13 країнах. Проведено детальний аналіз підходів до визначення референтних цін та відшкодування вартості інсулінів у кожній з обраних для аналізу країн. Обґрунтовано методичні підходи щодо удосконалення методики визначення референтних цін (цін відшкодування на препарати інсуліну).

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. – Brussels, Belgium: 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Global report on Diabetes. World Health Organization. – Geneva: WHO, 2016. URL: www.who.int/diabetes/global-report
3. Маньковський Б. Диабетология сегодня. Виден ли прорыв в лечении? // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2018. – № 2. (VII) (Силабус). – С. 39–44.
4. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2019. – V. 42 (Suppl. 1). – P. S7–S12. <https://doi.org/10.2337/dc19-S001>
5. Молнар М. П. Реімбурсація інсулінів у Центральній та Східній Європі (ЦСЕ): основні тенденції // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2019. – № 2. – С. 44–49.
6. Журавльова Л. В., Кривоносова О. М. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2019. – 124 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
8. Власенко І. О. Давтян Л. Л. Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну // Фармац. журн. – 2019. – № 5. – С. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
9. Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01. 02. 2020 р.: Наказ МОЗ України від 17. 03. 2020 р. № 668.
10. Маньковський Б. Інсулінотерапія: доза має значення // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2020. – № 2. (IX). – С. 27–32.
11. Nathan D. M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview // Diabetes Care. – 2014. – N 37 (1) – P. 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
12. Лікування діабету 1-го типу. URL: http://www.novonordisk.ua/patients/diabetes/treatment_of_diabetes_type_1.html
13. Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I. Current trends of digital solutions for diabetes management // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2018. – V. 12, Issue 4. – P. 2997–3003. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>
14. Кондрацька І., Урбанович А. Реімбурсація забезпечення інсуліном: практичні аспекти. Програма «Доступні ліки» // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2018. – № 2 (VII) (Силабус). – С. 33–34.
15. Кондрацька І. Права пацієнтів з діабетом, які отримують інсулін // Там само. – 2019. – № 4 (VIII) (Силабус). – С. 74–80.
16. Прудіус П. Г., Сторожук М. О., Прудіус В. Є. Економічні та епідеміологічні аспекти цукрового діабету // Там само. – 2020. – № 1. – С. 38–42.
17. Integrating Diabetes Evidence into Practice: Challenges and Opportunities to Bridge the Gaps' International Diabetes Federation European Region January 2018, Brussels. – 76 p. URL: https://www.idf.org/images/Integrating_Diabetes_IDF_v16_1.pdf

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. – Brussels, 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Global report on Diabetes. World Health Organization. – Geneva, 2016. URL: www.who.int/diabetes/global-report
3. Man'kovskij B. Diabetologiya segodnya. Viden li proryv v lechenii? [Diabetology today. Is there a breakthrough in treatment] // Diabet. Ozhyrinnia. Metabolichnyi syndrom. – 2018. – № 2. (VII) (Silabus) – S. 39–44.
4. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2019. – V. 42 (Suppl. 1). – S. 7–12. <https://doi.org/10.2337/dc19-S001>
5. Molnar M. P. Reimbursements of insulin in Central and Eastern Europe (CEE): main trends // Diabet. Ozhyrinnia. Metabolichnyi syndrom. – 2019. – № 2. – S. 44–49.
6. Zhuravlova L. V., Krivonosova O. M. Aktualni pidkhody do likuvannya khvorykh na tsukrovyy diabet: navch. posibnyk. – Kharkiv: KhNMU, 2019. – 124 s.
7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. – URL: <http://www.drlz.com.ua/>
8. Vlasenko I. O. Davtian L. L. Farmatsevtichna dopomoha khvorym na tsukrovyy diabet shchodo zberihannya preparativ insulynu // Farmats. zh. – 2019. – № 5. – S. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
9. Reiestr referentnykh tsin (tsin vidshkoduvannya) na preparaty insulynu stanom na 01.02.2020 r.: Nakaz MOZU vid 17. 03. 2020 r. № 668.
10. Mankovskiy B. Insulinoterapiia: doza maie znachennia // Diabet. Ozhyrinnia. Metabolichnyi syndrom. – 2020. – № 2. (IX). – S. 27–32.
11. Nathan D. M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview // Diabetes Care. – 2014. – N 37 (1) – P. 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>

12. Likuvannya diabetu 1-go ty'pu. URL: http://www.novonordisk.ua/patients/diabetes/treatment_of_diabetes_type_1.html
13. *Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I.* Current trends of digital solutions for diabetes management // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2018. – V. 12, Issue 4. – P. 2997–3003. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>
14. *Kondratska I., Urbanovych A.* Reimbursatsiia zabezpechennia insulinom: praktychni aspekty. Prohrama «Dostupni liky» // *Diabet. Ozhyrinnia. Metabolichniy syndrom.* – 2018. – № 2 (VII) (Sylabus). – S. 33–34.
15. *Kondratska I.* Prava patsiientiv z diabetom, yaki otrymuut insulin // *Tam samo.* – 2019. – № 4 (VIII) (Sylabus). – S. 74–80.
16. *Prudyus P. H., Storozhuk M. O., Prudyus V. Ye.* Ekonomichni ta epidemiolohichni aspekty tsukrovoho diabetu // *Tam samo.* – 2020. – № 1. – S. 38–42.
17. Integrating Diabetes Evidence into Practice: Challenges and Opportunities to Bridge the Gaps' International Diabetes Federation European Region January 2018, Brussels. – 76 p. URL: https://www.idf.org/images/Integrating_Diabetes_IDF_v16_1.pdf

Надійшла до редакції 10 липня 2020 р.
Прийнято до друку 7 серпня 2020 р.

А. С. Немченко (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),
В. М. Назаркіна (<http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
УДОСКОНАЛЕННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РЕФЕРЕНТНОГО ЦІНОУТВОРЕННЯ НА
ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ

Ключові слова: референтне ціноутворення, препарати інсуліну, пілотний проект, доступність ліків
А Н О Т А Ц І Я

Цукровий діабет є важким невиліковним захворюванням, що потребує особливої уваги з боку суспільства та уряду через високу поширеність, тяжкість ускладнень та високу вартість засобів лікування, діагностики та самоконтролю. Тому розроблення ефективної системи регулювання цін та відшкодування вартості для забезпечення максимального покриття є актуальною проблемою сьогодення.

Метою роботи є обґрунтування підходів до референтного ціноутворення на препарати інсуліну.

Об'єктом дослідження є наукові публікації з питань лікування цукрового діабету, референтного ціноутворення та реімбурсації, офіційні сайти уповноважених органів референтних країн, статистичні дані, показники цін, нормативно-правові акти. Дослідження здійснювали з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

Виконане дослідження стану фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет I типу за 2015–2019 рр. дало змогу виявити основні тенденції – зміни у структурі та динаміці споживання препаратів інсуліну в госпітальному та роздрібному (аптечному) сегменті у зв'язку з впровадженням та реалізацією пілотного проекту з відшкодування їх вартості. Наразі в Україні відшкодуванню підлягають 77 торгових найменувань препаратів інсуліну, переважна більшість з них (69%) – іноземного виробництва. Здійснено зовнішній моніторинг оптово-відпускних цін на 107 препаратів інсуліну (26 референтних груп) у 13 країнах. Встановлено, що переважна більшість препаратів вітчизняного виробництва має ціни нижчі на 2,5–14%, ніж середня в референтних країнах. При цьому у багатьох країнах (Угорщині, Румунії, Словаччині, Греції, Польщі, Чехії) ціни на інсуліни нижчі, ніж задекларовані в Україні. Необхідно врахувати це під час вибору референтних країн. Аналіз свідчить, що у більшості держав Європи у разі зовнішнього реферування здійснюють аналіз показників оптово-відпускних цін більш ніж у 10 країнах. З метою розроблення оптимальної методики встановлення референтних цін нами було виконано розрахунки цін за різними підходами. Оптимальним варіантом є визначення мінімальної ціни або середньої з трьох найнижчих. Такий підхід відповідає досвіду європейських країн, а головне – враховує значну обмеженість бюджетних коштів в Україні та низьку платоспроможність пацієнтів. Виконання прогнозних розрахунків дає змогу оцінити вплив запропонованої методики на рівень цін та доводить її ефективність у зниженні ціни на імпортні препарати.

За результатами комплексного дослідження розроблено узагальнену модель референтного ціноутворення, яка обґрунтована розрахунками та є оптимальною для сучасних умов.

А. С. Немченко (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),
В. Н. Назаркіна (<http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)
Національний фармацевтичний університет, г. Харьков
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К РЕФЕРЕНТНОМУ
ЦЕНООБРАЗОВАНИЮ НА ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Ключевые слова: референтное ценообразование, препараты инсулина, пилотный проект, доступность лекарств

А Н Н О Т А Ц И Я

Сахарный диабет является тяжелым неизлечимым заболеванием, требующим особого внимания со стороны общества и правительства из-за высокой распространенности, тяжести осложнений и высокой стоимости средств лечения, диагностики и самоконтроля. Поэтому разработка эффективной системы

регулирования цен и возмещения стоимости для обеспечения максимального покрытия является актуальной проблемой современности.

Целью работы является обоснование подходов к референтному ценообразованию на препараты инсулина.

Объектом исследования являются научные публикации по вопросам лечения сахарного диабета, референтного ценообразования и реимбурсации, официальные сайты уполномоченных органов референтных стран, статистические данные, показатели цен, нормативно-правовые акты. Исследования осуществляли с использованием методов анализа, систематизации и обобщения, математико-статистических расчетов.

Выполненное исследование состояния фармацевтического обеспечения больных сахарным диабетом I типа за 2015–2019 гг. позволило выявить основные тенденции – изменения в структуре и динамике потребления препаратов инсулина в госпитальном и розничном (аптечном) сегменте в связи с внедрением и реализацией пилотного проекта по возмещению их стоимости. Сейчас в Украине возмещению подлежат 77 торговых наименований препаратов инсулина, подавляющее большинство из них (69%) – иностранного производства. Осуществлен внешний мониторинг оптово-отпускных цен на 107 препаратов инсулина (26 референтных групп) в 13 странах. Установлено, что большинство препаратов отечественного производства имеет цены ниже на 2,5–14%, чем средняя в референтных странах. При этом во многих странах (Венгрии, Румынии, Словакии, Греции, Польше, Чехии) цены на инсулины ниже, чем задекларированные в Украине. Необходимо учесть это при выборе референтных стран. Анализ свидетельствует, что в большинстве стран Европы при внешнем реферировании проводят анализ показателей оптово-отпускных цен в более чем 10 странах. С целью разработки оптимальной методики установления референтных цен нами были выполнены расчеты цен по разным подходам. Оптимальным вариантом является определение минимальной цены или средней из трех самых низких. Такой подход соответствует опыту европейских стран, а главное – учитывает значительную ограниченность бюджетных средств в Украине и низкую платежеспособность пациентов. Выполнение прогнозных расчетов позволяет оценить влияние предложенной методики на уровень цен и доказывает ее эффективность в снижении цен на импортные препараты.

По результатам комплексного исследования разработана обобщенная модель референтного ценообразования, которая обоснована расчетами и является оптимальной для современных условий.

A. S. Nemchenko (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>),

V. N. Nazarkina (<http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

IMPROVEMENT OF MODERN APPROACHES TO REFERENCE PRICING FOR INSULIN PREPARATIONS

Key words: reference pricing, insulin drugs, pilot project, drug availability

A B S T R A C T

Diabetes mellitus is a serious incurable disease that requires special from society and the government due to its high prevalence, severity of complications and the high cost of treatment, diagnosis and self-monitoring. Therefore, the development of an effective system of price regulation and cost recovery to ensure maximum coverage is an actual problem of modernity.

The aim of the work is to substantiate the approaches to reference pricing for insulin preparations.

The object of the research is scientific publications on the treatment of diabetes mellitus, reference pricing and reimbursement, official websites of authorized bodies of reference countries, statistics, price indicators, legal acts. The research was conducted using methods of analysis, systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

The study of the state of pharmaceutical supply of patients with type I diabetes in 2015–2019 allowed us to identify the main trends – changes in the structure and dynamics of insulin consumption in the hospital and retail (pharmacy) segment in connection with the introduction and implementation of a pilot project to reimburse their cost. Currently in Ukraine, 77 trade names of insulin preparations are subject to reimbursement, the vast majority of them (69%) – foreign production. External monitoring of ex-factory prices for 107 insulin preparations (26 reference groups) was carried out in 13 countries. It has been established that most domestically produced drugs have prices lower by 2.5–14% than the average in reference countries. Moreover, in many countries (Hungary, Romania, Slovakia, Greece, Poland, the Czech Republic), insulin prices are lower than those declared in Ukraine. This must be taken into account when choosing reference countries. The analysis shows that in most European countries, external analysis analyzes the indicators of wholesale prices in more than 10 countries. In order to develop the optimal methodology of setting reference prices, we carried out price calculations for different approaches. The best option is to determine the minimum price or the average of the three lowest. This approach is consistent with the experience of European countries, and most importantly – it takes into account the significant limited budget funds in Ukraine and the low solvency of patients. A predictive calculation allows estimating influence of the offered model on prices and proves its efficiency in reducing the price of imported preparations.

Based on the results of a comprehensive study, a generalized model of reference pricing has been developed, which is substantiated by calculations and is optimal for modern conditions.

*Електронна адреса для листування з авторами: victory.nazarkina@gmail.com
(Назаркіна В. М.)*

О. В. БОГАТИРЬОВА (<https://orcid.org/0000-0002-9640-8494>), канд. біол. наук, доцент,
Ю. П. ХОЛМОВОЙ (<https://orcid.org/0000-0003-2889-5603>), канд. хім. наук, доцент

Донецький національний медичний університет, м. Лиман

**ВІРТУАЛЬНА ЛАБОРАТОРНА РОБОТА З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ ДЛЯ
СТУДЕНТІВ-ФАРМАЦЕВТІВ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ**

Ключові слова: дистанційне навчання, фармацевтична освіта, віртуальна лабораторна робота, ацидиметрія, LabVIEW

E. V. BOGATYREVA (<https://orcid.org/0000-0002-9640-8494>),

Yu. P. KHOLMOVOI (<https://orcid.org/0000-0003-2889-5603>)

Donetsk National Medical University, Liman

**VIRTUAL LAB ON ANALYTICAL CHEMISTRY FOR PHARMACY STUDENTS OF
DISTANCE LEARNING**

Key words: distance learning, pharmaceutical education, virtual lab work, acid-base titration, LabVIEW

Заочна форма навчання останнім часом набуває все більшої популярності завдяки низці переваг: низька вартість навчання (порівняно зі стаціонаром), відсутність вікових обмежень, можливість навчання без відриву від свого місця роботи і своєї сім'ї, виконання навчальних завдань за зручним для себе графіком та ін. [1]. Поряд з цими перевагами в заочному навчанні є низка обмежень: обмежена можливість безпосереднього спілкування з викладачем, в ході якого можна було б швидше засвоїти найскладніші питання курсу, відсутність можливості набуття навичок експериментальної роботи, якщо за місцем своєї роботи студент не пов'язаний із такою діяльністю. Невипадково більшість спеціальностей, за якими проводиться заочне навчання, належать до гуманітарних, економічних, юридичних та деяких технічних спеціальностей. Практично відсутнє заочне навчання з природничих та медичних спеціальностей, у ході вивчення яких невід'ємною частиною є лабораторний практикум. Програма навчання студентів-фармацевтів заочного відділення містить низку таких дисциплін, зокрема хімічних. Одна з них – аналітична хімія. Більшість студентів-заочників, будучи працівниками аптек, за родом своєї діяльності не виконують хіміко-аналітичних робіт. Всі ці недоліки заочного навчання та інші, вже відмічені в [2], підтверджують необхідність перетворення заочної форми навчання в дистанційну.

Освоюючи теоретичні основи дисципліни, студенти дистанційної форми навчання позбавлені можливості отримувати навички практичної лабораторної роботи. Вирішити цю проблему, хоча б частково, могли б віртуальні лабораторні роботи.

Зараз віртуальні лабораторні роботи набули поширення під час вивчення технічних дисциплін [3]. Також у багатьох країнах вважають ефективним у разі вивчення хімії поєднання реальних та віртуальних лабораторних робіт навіть у школах [4, 5]. Є дослідження, в яких аналізують успішність технології віртуальної лабораторії у підготовці до екзаменаційної сесії власне студентами-хіміками дистанційної форми навчання [6].

Віртуальні лабораторні роботи, що описано в цих статтях, побудовано на основі мультимедійних технологій (звук, відео, анімації, презентації та інші візуальні ефекти).

Кислотно-основне титрування є одним з основних методів кількісного аналізу речовин. Цей метод широко застосовують у тому числі і в фармацевтичній хімії для

визначення вмісту лікарських засобів – похідних амінокислот та інших органічних кислот [7]. Тому нами було обрано саме цей метод для моделювання віртуальної лабораторної роботи як одного із самостійних завдань під час підготовки студентів-фармацевтів заочного відділення до сесії.

Мета цієї роботи – створення комп'ютерної програми, яка могла б не тільки візуально моделювати процес кислотно-основного титрування, але з наступним завданням для студента – визначенням обсягу титранта і розрахунком концентрації речовини, що досліджують у віртуальній пробі.

Матеріали та методи дослідження

Віртуальну лабораторну роботу «Кислотно-основне титрування (сильна кислота – сильна основа)» було розроблено в пакеті LabVIEW12 (National Instruments, США) [8].

Результати дослідження та обговорення

Файл віртуальної лабораторної роботи разом з усіма навчальними матеріалами викладач відправляє по електронній пошті старостам груп, які, в свою чергу, розсилають його всім студентам своєї групи (один файл на всіх).

У разі відкриття файлу лабораторної роботи з'являється лицьова панель віртуального приладу. На ній зображено схему установки для титрування, а також низку вікон індикаторів, в яких буде відображатися інформація, відповідна підписам, і екран віртуального монітора, на якому буде відображатися крива титрування (рис. 1).

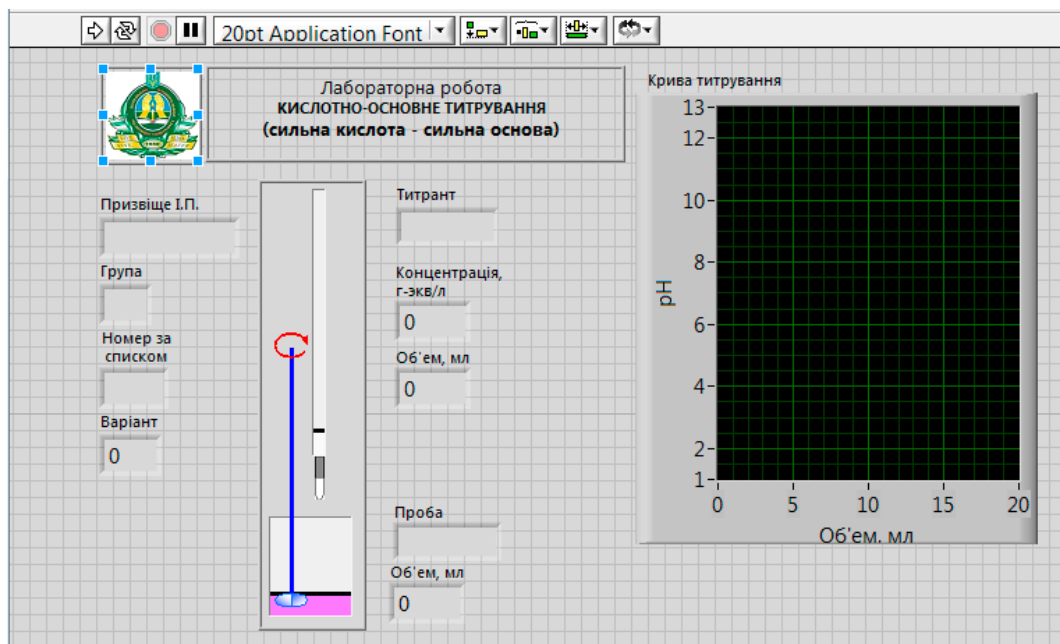


Рис. 1. Стартова панель віртуальної лабораторної роботи

Після натискання білої кнопки запуску програми (угорі ліворуч) на екрані з'являється вікно персональних даних (рис. 2), в якому студент має записати свої дані. При цьому номер за списком визначає номер варіанта. Всього в програмі передбачено 10 варіантів: різні проби (NaOH, KOH, HCl, H₂SO₄) із різними концентраціями (на панелі концентрації, звісно, не відображаються), різні титранти (відповідно до проби).

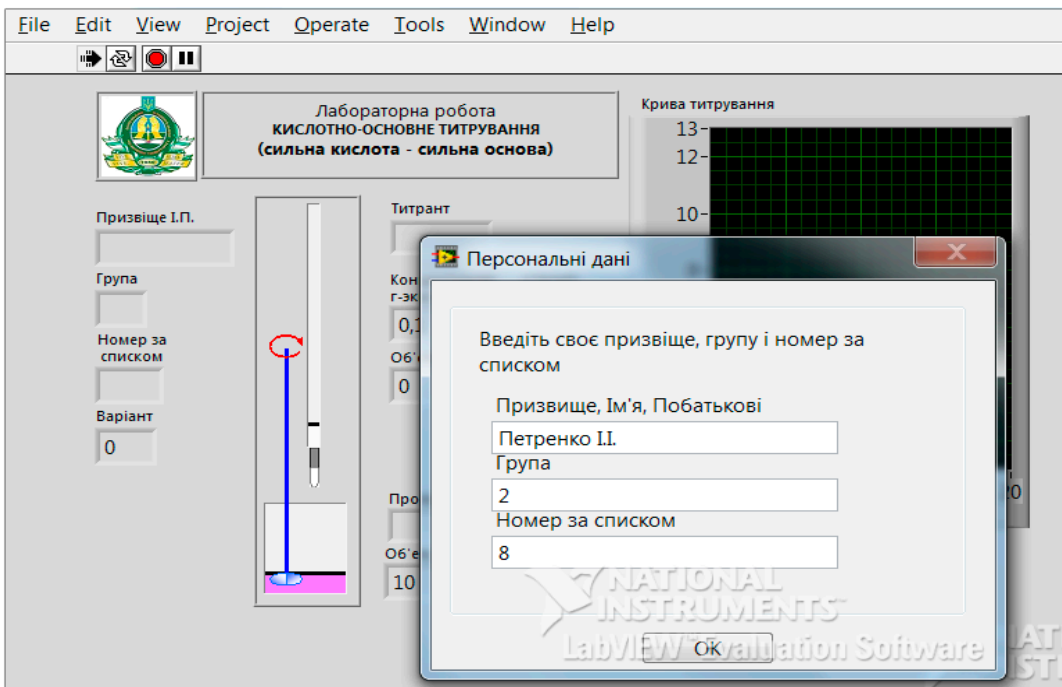


Рис. 2. Панель персональних даних

Після натискання клавіші «ОК» у вікні персональних даних починається процес віртуального титрування (рис. 3). На панелі віртуального приладу відображаються введені персональні дані студента, номер його варіанта, проба, її об'єм, титрант, його об'єм і концентрація. Програма передбачає виникнення непередбачених для студента обставин (виробничих або побутових), коли той буде змушений зупинити лабораторну роботу. Для цього він має натиснути на кнопку «СТОП», яка також з'являється на панелі. Натискання на неї дає змогу закрити файл. Але потім студенту доведеться починати все з самого початку.

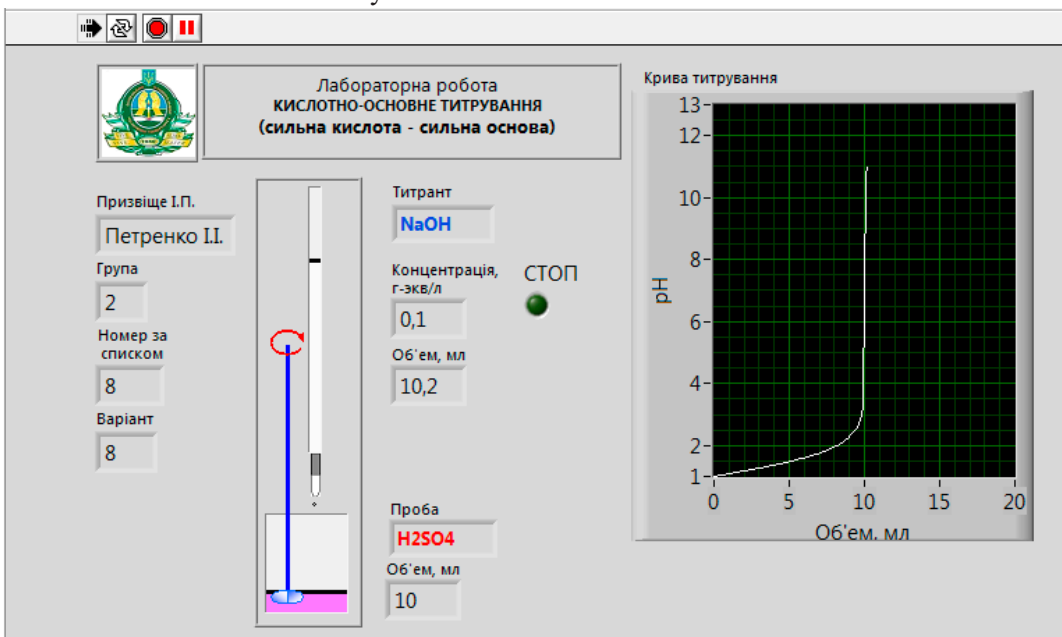


Рис. 3. Початок віртуального процесу титрування

У момент початку титрування проба набуває забарвлення, відповідне кольору індикатора (фенолфталеїн). На моніторі з'являється крива титрування. У динаміці процесу титрування спостерігається також падіння крапель титранта в стаканчик із пробою, а в точці еквівалентності – зміна забарвлення проби.

По завершенні процесу титрування під віртуальним монітором з'являється клавіша «Показати першу похідну», натискання на яку призводить до заміни віртуального монітора «Крива титрування» на монітор «Перша похідна» (рис. 4), на якому відображена перша похідна $[\Delta pH/\Delta V = f(V)]$. Під монітором з'являється клавіша «Розгорнути».

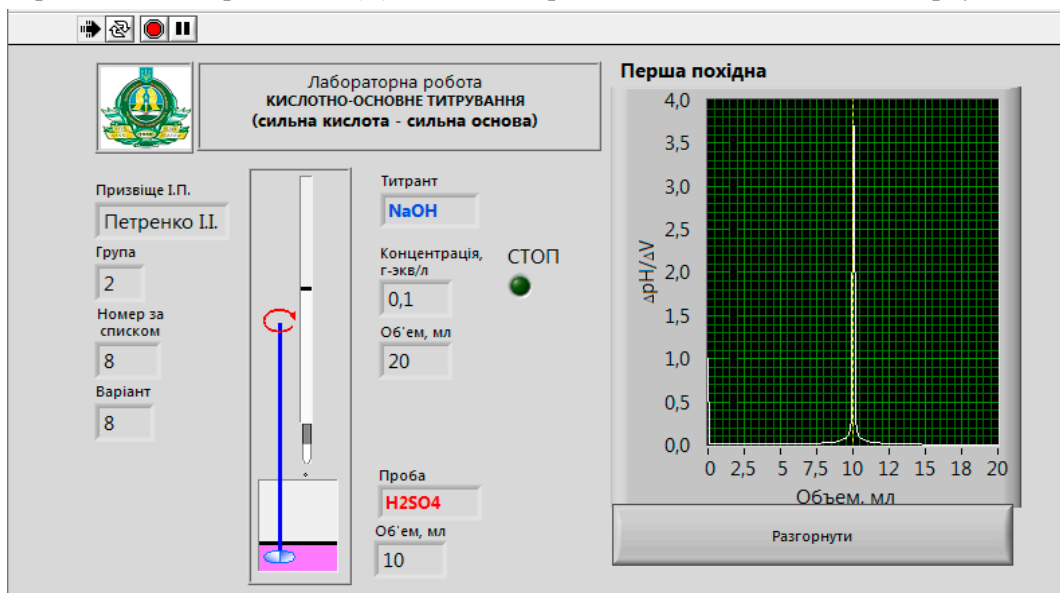


Рис. 4. Відображення першої похідної

Натискання на цю клавішу призводить до збільшення масштабу графіка по осі «Об'єм титранта» (рис. 5) із метою визначення об'єму титранта з необхідною точністю ($\pm 0,1$ мл). На графіку з'являється вертикальний пунктирний курсор, поруч з яким з'являється просторово пов'язане з курсором вікно індикатора, що відображає об'єм титранта, на який вказує курсор на осі «Об'єм титранта».

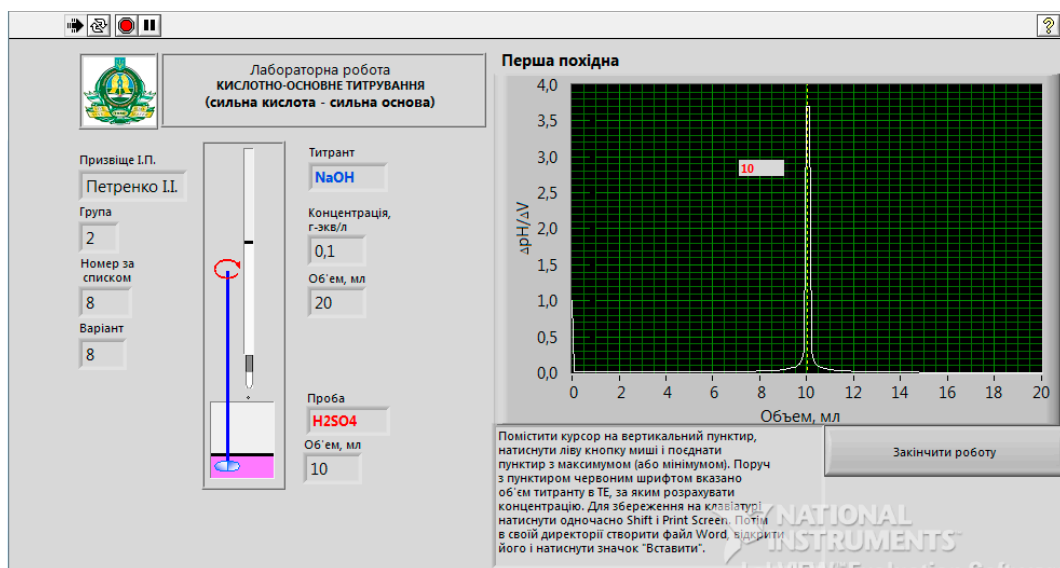


Рис. 5. Збільшення масштабу графіка

Переміщаючи вертикальний курсор уздовж цієї осі, студент поєднує його з екстремумом на графіку і таким чином визначає шуканий об'єм титранта, який пішов на титрування проби.

Ця процедура докладно описана в текстовому вікні під монітором. За об'ємом титранта студент розраховує концентрацію луку (або кислоти – залежно від варіанта), робить фотографію екрана (одночасним натисканням клавіш «Shift» + «Print Screen») і вставляє в свій звіт із розрахунками. Потім, натиснувши на клавішу «Закінчити роботу», закриває файл, складає звіт про виконану роботу і відправляє його у встановлені терміни по електронній пошті викладачеві для перевірки.

Час виконання віртуальної лабораторної роботи становить близько 2,5 хв (сам процес віртуального титрування – 1 хв 20 с). Вона була апробована в ході дистанційної лабораторної роботи в режимі on-line, проведеної для двох груп стаціонару (всього 19 студентів) у 2 семестрі поточного навчального року в зв'язку з карантинном і введенням дистанційного навчання. Всі студенти успішно впоралися з цим завданням, причому питань або затримок із виконанням ні у кого не виникало.

Таким чином, описана лабораторна робота дає змогу студенту спостерігати за формуванням кривої титрування і подальшим її перетворенням, а надалі освоїти оброблення результатів титрування. Розроблення аналогічних віртуальних лабораторних робіт по іншим методам кількісного аналізу (зокрема і по інструментальним) дасть змогу сформувати віртуальний лабораторний практикум, який, поряд із контрольними роботами, що містять теоретичні питання і розрахункові завдання, дасть змогу підвищити рівень підготовки студентів-фармацевтів і, в кінцевому підсумку, включити його в робочу навчальну програму дисципліни та перейти до дистанційної форми навчання.

Висновки

1. Засобами пакета LabVIEW12 розроблено комп'ютерну програму за темою «Кислотно-основне титрування (сильна кислота – сильна основа)». Послідовно описано і проілюстровано роботу програми.

2. Програма дає змогу студенту спостерігати за формуванням кривої титрування і подальшим її перетворенням, а надалі засвоїти оброблення результатів титрування.

3. Програма може бути використана як віртуальна лабораторна робота для студентів-фармацевтів дистанційної форми навчання.

Список використаної літератури

1. Заочное обучение [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://xn----7sbeocain4befbc5etch.mcdvo.com.ua/>

2. Галій Л. В., Серолян Т. М. Впровадження дистанційної форми навчання у фармацевтичну освіту (на прикладі національного фармацевтичного університету) // Фармац. часопис. – 2017. – № 3. – С. 112–117. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.3.7869>

3. Мазур М. П., Яновський М. Л. Віртуальні інтерактивні навчальні засоби – майбутнє дистанційного навчання для інженерних напрямів // Розвідка та розробка нафтових і газових родовищ. – 2013. – № 1 (46). – С. 280–285.

4. Herga N. R., Čagran B., Dinevski D. Virtual Laboratory in the Role of Dynamic Visualization for Better Understanding of Chemistry in Primary School // Eurasia J. Math. Sci. & Tech. Ed. – 2016. – V. 12 (3). – P. 593–608. <https://doi.org/10.12973/eurasia.2016.1224a>

5. Hodges G. W., Wang L., Lee J., Cohen A., Jang Y. An exploratory study of blending the virtual world and the laboratory experience in secondary chemistry classrooms // Computers & Education. – 2018. – V. 122, July. – P. 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2018.03.003>

6. Dalgarno B., Bishop A. G., Adlong W., Bedgood D. R. Effectiveness of a Virtual Laboratory as a preparatory resource for Distance Education chemistry students // Computers & Education. – 2009. – V. 53, N 3 (November). – P. 853–865. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2009.05.005>

7. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / За заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 560 с.

8. Тревис Дж. LabVIEW для всех. – М.: ДМК Пресс; ПриборКомплект, 2005. – 544 с.

References

1. Zaochnoie obucheniiie [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <http://xn----7sbeocain4befbc5etch.mcdvo.com.ua/>
2. Galii L. V., Seropian T. M. Vprovadzhennia dystantsiinoi formy navchannia u farmatsevtichnu osvitu (na prykladi natsionalnogo farmatsevtichnogo universytetu) // Farmats. chasopys. – 2017. – № 3, – S. 112–117. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.3.7869>
3. Mazur M. P., Yanodskii M. L. Virtualni interaktyvni navchalni zasoby – maibutne lystantsiinogo navchannia dlia inzhenernykh napriamiv // Rozvidka ta rozrobka naftovykh i gazovykh rodovyshch. – 2013. – № 1 (46). – S. 280–285.
4. Herga N. R., Čagran B., Dinevski D. Virtual Laboratory in the Role of Dynamic Visualization for Better Understanding of Chemistry in Primary School // Eurasia J. Math. Sci. & Tech. Ed. – 2016. – V. 12 (3). – P. 593–608. <https://doi.org/10.12973/eurasia.2016.1224a>
5. Hodges G. W., Wang L., Lee J., Cohen A., Jang Y. An exploratory study of blending the virtual world and the laboratory experience in secondary chemistry classrooms // Computers & Education. – 2018. – V. 122, July. – P. 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2018.03.003>
6. Dalgarno B., Bishop A. G., Adlong W., Bedgood D. R. Effectiveness of a Virtual Laboratory as a preparatory resource for Distance Education chemistry students // Computers & Education. – 2009. – V. 53, N 3 (November). – P. 853–865. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2009.05.005>
7. Farmatsevtichna khimiiia: Pidruchnyk dlia stud. vyshch. farmats. navch. zakl. i farmats. f-tiv vyshch. med. navch. zakl. III–IV rivniv akredytatsii / Za zag. red. P. O. Bezuglogo. – Vinnitsa, Nova knyga, 2008. – 560 s.
8. Trevis J. LabVIEW dlia vsekh. – M.: DMK Press; PriborKomplekt, 2005. – 544 c.

Надійшла до редакції 5 липня 2020 р.

Прийнято до друку 24 липня 2020 р.

О. В. Богатирьова (<https://orcid.org/0000-0002-9640-8494>),

Ю. П. Холмовой (<https://orcid.org/0000-0003-2889-5603>)

Донецкий национальный медицинский университет, м. Лиман

ВІРТУАЛЬНА ЛАБОРАТОРНА РОБОТА З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ-ФАРМАЦЕВТІВ ДИСТАНЦІЙНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ

Ключові слова: дистанційне навчання, фармацевтична освіта, віртуальна лабораторна робота, ацидиметрія, LabVIEW

А Н О Т А Ц І Я

Заочна форма навчання поряд із певними перевагами має низку недоліків, серед яких відсутність можливості придбання навичок експериментальної роботи. Студенти-фармацевти заочної форми навчання мають вивчити низку хімічних дисциплін, зокрема аналітичну хімію. Вирішити проблему відсутності лабораторного практикуму хоча б частково могли б віртуальні лабораторні роботи. Віртуальні лабораторні роботи з хімії, що описані в літературі, побудовані на основі мультимедійних технологій (звук, відео, анімації, презентації та інші візуальні ефекти).

Мета цієї роботи – створення комп'ютерної програми, яка могла б не тільки візуально моделювати процес кислотно-основного титрування, але і сформувані завдання для студента – визначення об'єму титранта і розрахунок концентрації речовини, що визначають, у віртуальній пробі.

Віртуальну лабораторну роботу було розроблено в пакеті LabVIEW12 (National Instruments, США).

Файл віртуальної лабораторної роботи разом з усіма навчальними матеріалами отримують по електронній пошті всі студенти. У разі відкриття файлу лабораторної роботи на лицьовій панелі віртуального приладу зображено схему установки для титрування, вікна індикаторів для відображення інформації і екран віртуального монітора для відображення кривої титрування. Далі програма проводить студента через такі етапи: реєстрація персональних даних і визначення варіанта, візуалізація процесу титрування і формування кривої титрування, відображення першої похідної кривої титрування, збільшення масштабу графіка і визначення об'єму титранта в точці еквівалентності. Всі процедури докладно пояснюються по ходу виконання роботи. Закінчивши роботу, студент робить фотографію екрана, вставляє її в свій звіт із розрахунками і відправляє його у встановлені терміни по електронній пошті викладачеві для перевірки.

Таким чином, описана лабораторна робота дає змогу студенту спостерігати за формуванням кривої титрування і подальшим її перетворенням, а також засвоїти оброблення результатів титру-

вання. Розроблення аналогічних віртуальних лабораторних робіт по іншим методам кількісного аналізу дасть змогу сформувати повноцінний віртуальний лабораторний практикум, який може підвищити рівень підготовки студентів-фармацевтів і, в кінцевому підсумку, перейти до дистанційної форми навчання.

Е. В. Богатырева (<https://orcid.org/0000-0002-9640-8494>),

Ю. П. Холмовой (<https://orcid.org/0000-0003-2889-5603>)

ВИРТУАЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА ПО АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ-ФАРМАЦЕВТОВ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман

Ключевые слова: дистанционное обучение, фармацевтическое образование, виртуальная лабораторная работа, кислотно-основное титрование, LabVIEW

АННОТАЦИЯ

Заочная форма обучения наряду с определенными преимуществами имеет ряд недостатков, среди которых отсутствие возможности приобретения навыков экспериментальной работы. Студенты-фармацевты заочной формы обучения должны пройти изучение ряда химических дисциплин, в том числе аналитической химии. Решить проблему отсутствия лабораторного практикума хотя бы частично могли бы виртуальные лабораторные работы. Виртуальные лабораторные работы по химии, описанные в литературе, построены на основе мультимедийных технологий (звук, видео, анимации, презентации и другие визуальные эффекты).

Цель настоящей работы – создание компьютерной программы, которая могла бы не только визуально моделировать процесс кислотно-основного титрования, но и сформировать задание для студента – определение объема титранта и расчет концентрации определяемого вещества в виртуальной пробе.

Виртуальная лабораторная работа была разработана в пакете LabVIEW12 (National Instruments, США).

Файл виртуальной лабораторной работы вместе со всеми учебными материалами получают по электронной почте все студенты. При открытии файла лабораторной работы на лицевой панели виртуального прибора изображены схема установки для титрования, ряд окон индикаторов для отображения информации и экран виртуального монитора для отображения кривой титрования. Затем программа проводит студента через следующие этапы: регистрация персональных данных и определение варианта, визуализация процесса титрования и формирование кривой титрования, отображение первой производной кривой титрования, увеличение масштаба графика и определение объема титранта в точке эквивалентности. Все процедуры подробно объясняются по ходу выполнения работы. Закончив работу, студент делает фотографию экрана, вставляет ее в свой отчет с расчетами и отправляет его в установленные сроки по электронной почте преподавателю для проверки.

Таким образом, описанная лабораторная работа позволяет студенту наблюдать за формированием кривой титрования и последующим ее преобразованием, а также усвоить обработку результатов титрования. Разработка аналогичных виртуальных лабораторных работ по другим методам количественного анализа позволит сформировать полноценный виртуальный лабораторный практикум, который может повысить уровень подготовки студентов-фармацевтов и, в конечном итоге, перейти к дистанционной формы обучения.

E. V. Bogatyrova (<https://orcid.org/0000-0002-9640-8494>),

Yu. P. Kholmovoi (<https://orcid.org/0000-0003-2889-5603>)

VIRTUAL LAB ON ANALYTICAL CHEMISTRY FOR PHARMACY STUDENTS OF DISTANCE LEARNING.

Donetsk National Medical University, Liman

Key words: distance learning, pharmaceutical education, virtual lab work, acid-base titration, LabVIEW

A B S T R A C T

Extramural education along with certain advantages has some disadvantages, including the lack of the possibility of acquiring experimental work skills. Pharmacy students of correspondence courses should study a number of chemical disciplines, including analytical chemistry. Virtual labs could solve the problem of lack of laboratory training, at least partially. Virtual laboratory works on chemistry, described in the literature, are built on the basis of multimedia technologies (audio, video, animations, presentations and other visual effects).

The purpose of this work is the creation of a computer program that would not only visually simulate the process of acid-base titration, but also create a task for a student, i.e. – definition of titrant volume and calculation the concentration of an analyte in a virtual sample.

Virtual laboratory work was developed in the LabVIEW12 package (National Instruments, USA).

A file of virtual laboratory work along with all educational materials is received via e-mail by all students. When you open the laboratory work file, the front panel of the virtual instrument shows the setup for titration, a series of indicator windows for displaying information, and a virtual monitor screen for displaying the titration curve. Then the program guides the student through the following steps: registration of personal data and definition embodiment, visualization of titration and formation of the titration curve, mapping the first derivative of the titration curve, increasing the scale of the graph and determining the volume of titrant at the equivalence point. After finishing the task, the student makes a print-screen, inserts it into his report with the calculations and sends it to the teacher via e-mail for verification in a timely manner.

Thus, the described laboratory work allows the student to observe the formation of the titration curve and its subsequent transformation, as well as to master the processing of titration results. Development of virtual laboratory works similar to other methods for quantitative analysis will form a complete virtual laboratory practice, which can increase the level of training of pharmacy students and eventually move to distance learning.

Електронна адреса для листування з авторами: tuschim_156@ukr.net

(Холмовой Ю. П.)

Б. В. ПАВЛЮК¹ (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),

Ю. Я. МЕЛЬНИК² (<http://orcid.org/0000-0002-8516-9926>), ст. наук. співроб.,

Т. А. ГРОШОВИЙ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>), д-р фарм. наук, проф.,

М. Б. ЧУБКА¹ (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>), канд. фарм. наук, доцент,

В. Й. СКОРОХОДА² (<http://orcid.org/0000-0002-2352-5964>), д-р техн. наук, проф.

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

² Національний університет «Львівська політехніка»

ДОСЛІДЖЕННЯ ВОДНОГО ВИТЯГУ З КСЕНОДЕРМИ ЯК АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: ксенодерма, водний витяг, амінокислоти, густина, в'язкість

B. V. PAVLIUK¹ (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),

Yu. Ya. MELNYK² (<http://orcid.org/0000-0002-8516-9926>),

T. A. HROSHOVYI¹ (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),

M. B. CHUBKA¹ (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),

V. Y. SKOROKHODA² (<http://orcid.org/0000-0002-2352-5964>)

¹ Horbachevsky Ternopil National Medical University

² Lviv Polytechnic National University

RESEARCH OF WATER EXTRACTION FROM XENODERM AS AN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT IN DRUGS

Key words: xenoderm, water extract, amino acids, density, viscosity

На сьогодні одними з найпоширеніших видів травм у побуті та на виробництві в усьому світі є опіки. В Україні частота опіків за останні роки зменшується, головним чином серед дорослого населення, проте ступінь їх тяжкості зростає, особливо, у педіатричних та геріатричних хворих. За частотою опікові травми займають друге місце серед дитячих травм, проте за важкістю клінічного перебігу, проблематичністю їх лікування та можливими наслідками є одними із найскладніших. Впровадження сучасних методів лікування опікових травм, застосування нових лікарських засобів (ЛЗ), у тому числі для місцевого лікування, дещо змінили клінічний перебіг опікових травм, проте питання лікування опіків залишається актуальним і сьогодні для медицини загалом та фармації зокрема [1–3].

Опікові травми характеризуються пошкодженням шкіри, слизових оболонок, частото тканин, що прилягають, внаслідок дії різних чинників, а саме, високої температури (термічні опіки), хімічно активних речовин (хімічні опіки) чи фізико-хімічних чинників, таких як електричний струм і радіація (електричні та променеві опіки) [1, 2].

У зв'язку з цим в Україні розроблено технологію ксенодермоімплантатів із шкіри свині та запропоновано відповідний метод лікування опіків. Ліюфілізовані ксенодермотрансплантати дозволені до застосування у лікувальних закладах України. Впровадження в клінічну практику ксенодермотрансплантатів як замінників шкіри дало змогу зменшити смертність хворих із важкими опіками на 30%, а терміни перебування хворих у стаціонарних відділеннях лікарень – до 18–20 днів [4–6].

Корекція опікової травми із застосуванням подрібненого субстрату ліюфілізованих ксенодермотрансплантатів шкіри свині сприяє відновленню ефективності функціонування антиоксидантної системи, зниженню вмісту у крові продуктів вільнорадикального окиснення [7]. Інтракон'юнктивальне застосування екстракту кріоліофілізованої шкіри свині дає змогу значно покращити і пришвидшити регенераторні процеси в тканинах рогівки після її опіків [8].

Таким чином, подрібнений субстрат кріоліофілізованої шкіри свині (ксенодерми) є перспективним активним інгредієнтом у технології ЛЗ різних форм випуску з широким спектром фармакологічної активності [9].

Метою нашого дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми, який одержаний за відповідною технологією, та визначення його амінокислотного складу фізико-хімічним методом аналізу.

Матеріали та методи дослідження

Структурно-механічні характеристики водного витягу вивчали відповідно до вимог статей ДФУ 2.0 («Густина» Т. 1, п. 2.2.5; «В'язкість» Т. 1, п. 2.2.10) [10].

Густину водного витягу з ксенодерми визначали за допомогою пікнометра [11]. Для досліджень використовували скляний пікнометр ПЖ2–50–КН 7/16, відповідно ГОСТ 22524–77 [11]. Густину ρ (г/см³) розраховували за формулою:

$$\rho = \rho_{\text{H}_2\text{O}} \cdot \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)},$$

де m – маса порожнього пікнометра, г;

m_1 – маса пікнометра з водою очищеною, г;

m_2 – маса пікнометра з випробовуваною рідиною (водний витяг), г;

$\rho_{\text{H}_2\text{O}}$ – значення густини води за температури випробування, г/см³ [2].

Відносна густина є відношенням маси певного об'єму речовини за температури T_1 до об'єму води, що дорівнює йому за температури T_2 . Відносну густину водного витягу визначали з таких співвідношень:

$$d_{20}^{20} = 1,00180 \times \rho_{20},$$

$$d_4^{20} = 1,00003 \times \rho_{20},$$

де ρ_{20} – значення густини водного витягу за температури 20 °С, г/см³ [10, 11].

В'язкість водного витягу з ксенодерми визначали на віскозиметрі Гепплера ВН 2 MLW (Німеччина) із кулькою, яка падає. Визначали тривалість падіння кульки ($T, \text{с}$) у досліджуваній рідині (водний витяг із ксенодерми) за різних температур. Досліджуваний водний витяг заливали у трубку, опускали кульку і термостатували віскозиметр за температури дослідження з точністю $\pm 0,1$ °С протягом 30 хв. Після цього кульку встановлювали у вихідне положення і вмикали секундомір, коли нижня частина кульки торкалася верхньої позначки, і зупиняли, коли кулька досягала нижньої позначки. Час руху кульки вимірювали 5–7 разів і знаходили середнє значення. Динамічну в'язкість (η , мПа·с) розраховували за формулою [10, 11]:

$$\eta = K \cdot (\rho_k - \rho_p) \cdot t_{\text{сер}},$$

де K – константа кульки (із паспорта приладу);

ρ_k і ρ_p – густини матеріалу кульки і рідини відповідно, г/см³;

$t_{\text{сер}}$ – середній час руху кульки між крайніми позначками, с.

Для досліджень використовували кульку № 3 (матеріал – залізо-нікелевий сплав; $d_k = 15,56$ мм; $\rho_k = 8,1$ г/см³; $K = 0,13$ сПз·см³/г·с).

Оскільки основними діючими речовинами подрібненого субстрату ксенодерми є амінокислоти з вираженою регенеруючою та ранозагоювальною дією, тому у подальших дослідженнях використовували саме їх [4, 9, 12].

Ідентифікацію та кількісне визначення амінокислот (у вільній та зв'язаній формах) у водному витязі з ксенодерми здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), використовуючи 9-флуоренілметоксикарбонілу хлорид (для первинних амінокислот) та о-фталевий альдегід (для вторинних амінокислот) для передколонкової дериватизації, яку виконували в автоматичному режимі з використанням автосамплера та змішувача і поєднували з невідкладним хроматографуванням суміші на обернено-фазовій колонці в режимі градієнтного елюювання. Цей метод визначення амінокислот ґрунтується на екстракції вільних амінокислот та кислотному гідролізі препаратів із подальшим аналізом одержаних гідролізатів [13, 14].

Розчин для визначення вільних амінокислот одержували додаванням до наважки водного витягу (0,15 г), вміщеного у віалу, 4 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої, розчин обробляли на ультразвуковій бані за температури 50 °С упродовж 3 год. Для екстракції суми вільних і зв'язаних амінокислот до наважки водного витягу (0,025 г), вміщеного у віалу, додавали 0,5 мл 6 моль/л розчину кислоти хлористоводневої, герметизували та вміщували в термостат за температури 110 °С на 24 год для здійснення гідролізу. Отриману суміш розбавляли водою для хроматографії до 4,0 мл і центрифугували при 5 000 об/хв упродовж 5 хв, 0,5 мл гідролізату упарювали на роторному випарювачі, тричі промиваючи водою очищеною для видалення кислоти хлористоводневої. Отриманий залишок розчиняли у 0,5 мл води очищеної та фільтрували крізь мембранний фільтр із регенованої целюлози (розмір пор – 0,2 мкм). Перед введенням проби в хроматографічну колонку в автоматичному програмованому режимі одержували флуоресцентні похідні амінокислот, необхідні для дослідження [13, 14].

Хроматографічне розділення здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1200 (Agilent technologies, США) з флуоресцентним детектором G1315A (Agilent technologies, США) та автосамплером 1313A (Agilent technologies, США). Довжина колонки Zorbax AAA – 150 мм, внутрішній діаметр – 4,6 мм, діаметр зерна сорбента – 3 мкм. Мобільна фаза А – 40 ммоль/л розчин Na_2HPO_4 із рН 7,8 (5,5 г Na_2HPO_4 моногідрату розчиняють в 1 л води для хроматографії Р, доводять до рН 7,8 10 моль/л розчином NaOH); В – ацетонітрил–метанол–вода (45:45:10, об/об/об). Температура термостата колонки – 40 °С. Режим розділення градієнтний із постійною швидкістю потоку 1,5 мл/хв (схема додається).

Час, хв	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0–2	100	0
2–17	100 → 44	0 → 56
17–20	44 → 0	56 → 100
20–22	0	100
22–24	0 → 100	100 → 0
24–26	100	0

Під час хроматографування детектування здійснювали у такому режимі: до 15 хв – довжина хвилі збудження 340 нм, довжина хвилі випромінювання 450 нм; через 15 хв – довжина хвилі збудження 266 нм, довжина хвилі випромінювання 305 нм. Об'єм інжекції – 0,5 мкл.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували відповідно до вимог ДФУ 2.0, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Office Excel 7.0.

Результати дослідження та обговорення

Водний витяг із подрібненого субстрату ксенодерми є однорідним, білого кольору, в'язкої консистенції, з характерним запахом. Його одержували за відповідною технологією, використовуючи воду очищену як екстрагент (1:10) із врахуванням коефіцієнта водопоглинання 4,5%.

Густину та в'язкість водного витягу вивчали за різних температур. Дослідженнями встановлено, що із підвищенням температури динамічна в'язкість витягу зменшується (табл. 1), що дає змогу характеризувати водний витяг як неньютонівську рідину. Також визначено, що зміна температури незначно впливає на значення густини водного витягу (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Залежність густини та динамічної в'язкості водного витягу від температури

Назва характеристики	Температура, °С				
	4	5	10	15	20
Густина, г/см ³	1,0334 ± 0,025	1,0329 ± 0,025	1,0324 ± 0,025	1,0315 ± 0,030	1,0310 ± 0,030
Динамічна в'язкість, мПа·с	16,54 ± 0,48	16,08 ± 0,45	12,86 ± 0,35	10,11 ± 0,27	6,98 ± 0,20

Як видно із одержаних результатів, із підвищенням температури в'язкість водного витягу зменшується більше, а густина зменшується незначно.

На основі одержаних результатів було визначено відносну густина водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми:

$$d_{20}^{20} = 1,00180 \times 1,031 = 1,0329 \text{ (г/см}^3\text{)},$$

$$d_4^4 = 1,00003 \times 1,031 = 1,0310 \text{ (г/см}^3\text{)}.$$

Порівнюючи час утримування піків амінокислот на хроматограмах досліджуваних зразків (рис. 1, 2) із часом утримування відповідних стандартних зразків амінокислот на хроматограмі розчину порівняння, визначали якісний склад амінокислот у водному витязі з подрібненого субстрату ксенодерми.

Кількісний вміст амінокислот розраховували за значеннями висоти піків досліджуваних амінокислот на відповідних хроматограмах (рис. 1, 2). У водному витязі ідентифіковано та визначено кількісний вміст 16 амінокислот, які представлені як у вільному, так і в зв'язаному стані. Серед ідентифікованих амінокислот 6 є замініми (серин, гліцин, аланін, пролін, глутамінова та аспарагінова кислоти), 2 – умовно-замінними (аргінін, тирозин) та 8 – незамінними (гістидин, треонін, валін, метіонін, фенілаланін, лізин, лейцин та ізолейцин) амінокислотами (рис. 1, 2).

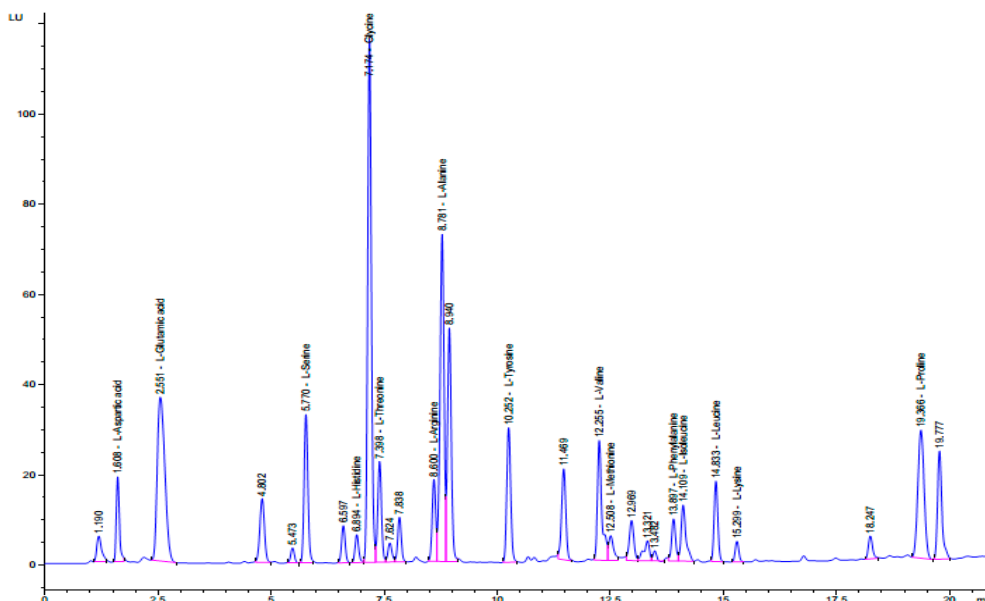


Рис. 1. Хроматограма розчину водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми, одержана в умовах кількісного визначення вмісту вільних амінокислот

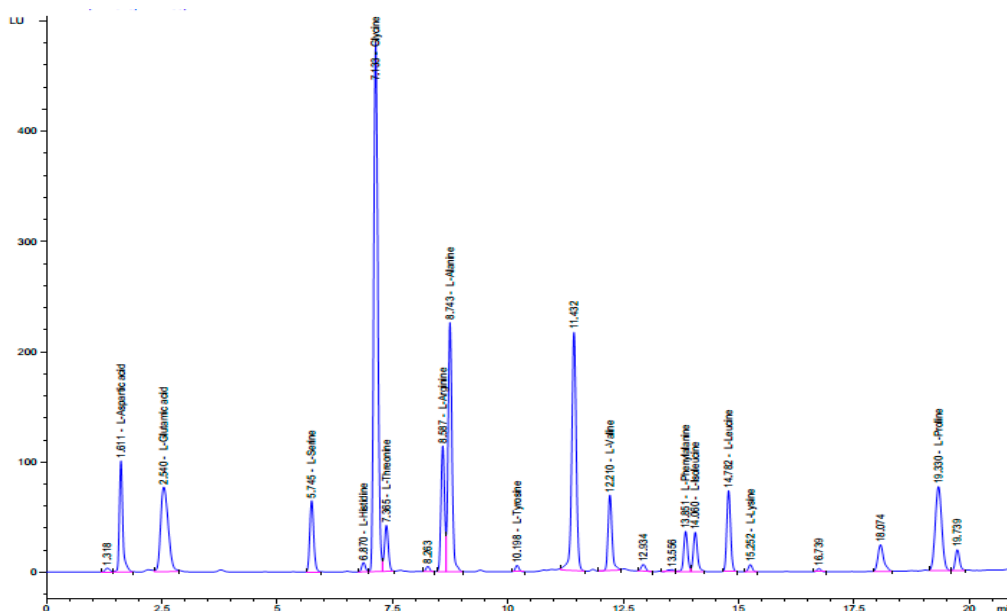


Рис. 2. Хроматограма водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми, одержана в умовах кількісного визначення загального вмісту амінокислот

Результати визначення вмісту амінокислот подано в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у водному витязі на основі ксенодерми

Назва амінокислоти	Час утримування, хв	Вміст амінокислот, мг/г (n = 5, p < 0,05)		
		вільні	зв'язані	загальні
Аспарагінова кислота	1,575	0,22 ± 0,01	1,68 ± 0,05	1,90 ± 0,05
Глутамінова кислота	2,519	0,95 ± 0,03	2,36 ± 0,05	3,31 ± 0,09
Серин	5,728	0,23 ± 0,01	0,58 ± 0,02	0,81 ± 0,02
Гістидин	6,854	0,13 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,22 ± 0,01
Гліцин	7,104	0,65 ± 0,02	1,98 ± 0,05	2,63 ± 0,06
Треонін	7,351	0,17 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,49 ± 0,01
Аргінін	8,581	0,28 ± 0,01	1,77 ± 0,04	2,05 ± 0,05
Аланін	8,720	0,39 ± 0,02	1,43 ± 0,04	1,82 ± 0,05
Тирозин	10,187	0,25 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,25 ± 0,01
Валін	12,191	0,26 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,82 ± 0,03
Метіонін	12,447	0,08 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,25 ± 0,01
Фенілаланін	13,832	0,15 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,64 ± 0,02
Ізолейцин	14,040	0,16 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,43 ± 0,01
Лейцин	14,760	0,13 ± 0,01	0,78 ± 0,02	0,91 ± 0,02
Лізін	15,230	0,16 ± 0,01	0,81 ± 0,02	0,97 ± 0,02
Пролін	19,310	0,32 ± 0,01	1,73 ± 0,05	2,05 ± 0,05
Сума	-	4,53 ± 0,12	15,03 ± 0,43	19,56 ± 0,47

На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що ідентифіковані амінокислоти знаходяться практично у зв'язаному стані (1,5%). У незв'язаному вигляді найбільшим був вміст глутамінової кислоти та гліцину – 0,09% та 0,06% відповідно. У зв'язаному стані у великій кількості перебувають глутамінова кислота (0,23%), гліцин (0,19%), аспарагінова кислота (0,18%), пролін (0,17%) та аргінін (0,17%).

З-поміж незамінних амінокислот домінують лізин (0,81 мг/г) та лейцин (0,78 мг/г) у зв'язаному стані. У вільному стані вміст амінокислот коливається у межах від 0,08 до 0,95 мг/г залежно від представника. Замінні та умовно замінні амінокислоти переважно знаходяться у зв'язаному вигляді, серед них найбільшим є вміст глутамінової кислоти (2,36 мг/г).

Висновки

1. Досліджено структурно-механічні властивості водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми.
2. Вивчено залежність густини та динамічної в'язкості від температури та встановлено, що зі збільшенням температури в'язкість водного витягу зменшується, а густина змінюється незначно.
3. Визначено методом ВЕРХ амінокислотний склад у водному витязі та підтверджено наявність 16 амінокислот, які перебувають як у вільному, так і в зв'язаному станах.
4. Визначено, що у вільному стані вміст амінокислот коливається в межах від 0,08 до 0,95 мг/г залежно від представника, а у зв'язаному – від 0,01 до 2,36 мг/г, при цьому накопичується найбільше глутамінової кислоти.
5. Одержані результати досліджень дають змогу вибрати показники якості, визначити відповідні їх критерії, які можна запропонувати для стандартизації водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми.

Список використаної літератури

1. *Ban K. A., Minei J. P., Laronga C. et al.* American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines // *J. Am. Coll. Surg.* – 2017. – V. 224, Is. 1. – P. 59–74. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029>
2. *Нагайчук В. І.* Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2010-05-27/10VINHZO.pdf>
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_1_3. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. *Takovlieva L. V., Koshova O. Y., Tkachova O. V. et al.* Immunomodulatory properties of the cryopreserved pigskin substrate in an experiment // *Asian J. Pharm.* – 2018. – N 12 (2). – P. S545–S552. <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2390>
5. *Крамар С. Б., Волков К. С.* Гістологічні та гістохімічні зміни ушкодженої ділянки шкіри в динаміці після експериментальної термічної травми // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2014. – № 4. – С. 231–235.
6. *Kramar S., Volkov K., Nebesna Z.* Morphometric studies of the damaged skin area after experimental thermal trauma and during correction with a cryo-lyophilized xenograft skin substrate // *Reports of Morphology.* – 2018. – N 24 (4). – P. 22–28. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24\(4\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-03)
7. *Небесна З. М., Лісничук Н. Є., Демків І. Я.* Динаміка змін окисно-відновних реакцій в тканині легень за умов опікової травми та при її корекції субстратом ліофілізованої ксеноскіри // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2015. – Вип. 4, Т. 1 (124). – С. 124–128.
8. *Романюк Т. І.* Ультраструктурні особливості репаративних змін у рогівці кролів після її опіків лугом та корекції екстрактом кріоліофілізованої шкіри свині // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2015. – № 1 (117). – С. 231–235.
9. *Вонс Б. В., Мельник Ю. Я., Грошовий Т. А. та ін.* Реологічні дослідження гелю, що містить водний витяг з ксенодерми, для місцевого лікування опіків // *Фармац. часопис.* – 2019. – № 2. – С. 30–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123731>
10. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
11. ГОСТ 22524–77 Пикнометры стеклянные. Технические условия. *Гороновский И. Т., Назаренко Ю. П., Некряч Е. Ф.* Краткий справочник по химии. – К.: Наукова думка, 1977. – 883 с.
12. *Борщевський Г. І., Серединська Н. М.* Можливість створення органопрепаратів на основі пептидних комплексів // *Фармац. журн.* – 2013. – № 5. – С. 58–67.

13. *Jámbor A., Molnár-Perl I.* Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study // *J. Chromatography A.* – 2009. – V. 1216, Is. 15. – P. 3064–3077. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.01.068>
14. *Jámbor A., Molnár-Perl I.* Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride // *J. Chromatography A.* – 2009. – V. 1216, Is. 34. – P. 6218–6223. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.06.083>

References

1. *Ban K. A., Minei J. P., Laronga C. et al.* American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines // *J. Am. Coll. Surg.* – 2017. – V. 224, Is. 1. – P. 59–74. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029>
2. *Nahaychuk V. I.* Suchasni pidkholdy do dopomohy patsiyentam z opikamy. – Rezhym dostupu: www.health-medix.com/articles/mistestvo/2010-05-27/10VINHZO.pdf
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Farmats. zh.* – 2019. – № 1. – S. 9–19. – Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_1_3. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. *Iakovlieva L. V., Koshova O. Y., Tkachova O. V. et al.* Immunomodulatory properties of the cryopreserved pigskin substrate in an experiment // *Asian J. Pharm.* – 2018. – N 12 (2). – P. S545–S552. <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2390>
5. *Kramar S. B., Volkov K. S.* Histological and histochemical changes in the damaged area of skin in the dynamics after experimental thermal trauma // *Visn. problem biolohiyi i medytsyny.* – 2014. – № 4. – S. 231–235.
6. *Kramar S., Volkov K., Nebesna Z.* Morphometric studies of the damaged skin area after experimental thermal trauma and during correction with a cryo-lyophilized xenograft skin substrate // *Reports of Morphology.* – 2018. – N 24 (4). – P. 22–28. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24\(4\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-03)
7. *Nebesna Z. M., Lisnychuk N. Y., Demkiv I. Y.* Dynamika zmin oksyno-vidnovnykh reaktsiy v tkanyni lehen' za umov opikovoyi travmy ta pry yiyi korektsiyi substratom liofilizovanoyi ksenoshkiry // *Visn. problem biolohii i medytsyny.* – 2015. – Vyp. 4, V. 1 (124). – S. 124–128.
8. *Romanyuk T. I.* Ul'trastrukturni osoblyvosti reparatyvnykh zmin u rohivtsi kroliv pislya yiyi opikiv luhom ta korektsiyi ekstraktom krioliofilizovanoyi shkiry svyni // *Visn. problem biolohii i medytsyny.* – 2015. – № 1 (117). – S. 231–235.
9. *Vons B. V., Melnyk Y. Y., Hroshovyi T. A. ta in.* Reolohichni doslidzhennya helyu, shcho mistyt' vodnyy vytyah z ksenodermy, dlya mistsevoho likuvannya opikiv // *Farmats. zh.* – 2019. – № 2. – S. 30–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123731>
10. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrayins'kyi naukovyy farmakopeynnyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv»* – 2 vyd. – Kharkiv: DP pidpryyemstvo «Ukrayins'kyi naukovyy farmakopeynnyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
11. *GOST 22524–77* Piknometry steklyannyye. Tekhnicheskiye usloviya. *Goronovskiy I. T., Nazarenko Yu. P., Nekryach Ye. F.* Kratkiy spravochnik po khimii. – K.: Naukova dumka, 1977. – 883 s.
12. *Borshevskiy G. I., Seređynskaya N. N.* Mozhlyvist' stvorenniya orhanopreparativ na osnovi peptydnykh kompleksiv // *Farmats. zh.* – 2013. – № 5. – S. 58–67.
13. *Jámbor A., Molnár-Perl I.* Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study // *J. Chromatogr. A.* – 2009. – V. 1216, Is. 15. – P. 3064–3077. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.01.068>
14. *Jámbor A., Molnár-Perl I.* Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride // *J. Chromatogr. A.* – 2009. – V. 1216, Is. 34. – P. 6218–6223. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.06.083>

Надійшла до редакції 12 липня 2020 р.
Прийнято до друку 14 серпня 2020 р.

Б. В. Павлюк ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),
Ю. Я. Мельник ² (<http://orcid.org/0000-0002-8516-9926>),
Т. А. Грошовий ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),
М. Б. Чубка ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),
В. Й. Скорохода² (<http://orcid.org/0000-0002-2352-5964>)

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

² Національний університет «Львівська політехніка»

ДОСЛІДЖЕННЯ ВОДНОГО ВИТЯГУ З КСЕНОДЕРМИ ЯК АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: ксенодерма, водний витяг, амінокислоти, густина, в'язкість

АННОТАЦІЯ

На сьогодні одними з найпоширеніших видів травм у побуті та на виробництві в усьому світі є опіки. Тому питання лікування опіків залишається актуальним для медицини загалом та фармації зокрема.

В Україні застосовують метод лікування опіків із використанням ксенодермоімплантатів із шкіри свині, а тому подрібнений субстрат кріоліофілізованої шкіри свині (ксенодерма) є перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом у технології лікарських засобів різних форм випуску з широким спектром фармакологічної активності.

Метою нашого дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми, який одержаний за відповідною технологією, та визначення його амінокислотного складу фізико-хімічним методом аналізу, а саме з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Для визначення густини та в'язкості водного витягу з ксенодерми використовували скляний пікнометр і вискозиметр із падаючою кулькою Гепплера ВН 2 MLW. Густину та в'язкість водного витягу вивчали за різних температур.

Досліджено залежність густини та в'язкості водного витягу від температури та встановлено, що з підвищенням температури динамічна в'язкість зменшується, а густина змінюється незначно.

Хроматографічне визначення амінокислот здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1200 (США) із флуоресцентним детектором G1315A (США) та автосамплером 1313A.

Методом ВЕРХ ідентифіковано 16 амінокислот (6 – замінних, 2 – умовно замінних, 8 – незамінних). Ідентифіковані амінокислоти знаходяться практично у зв'язаному стані (1,5%), при цьому в найбільшій кількості перебувають глутамінова кислота (0,23%), гліцин (0,19%), аспарагінова кислота (0,18%), пролін (0,17%) та аргінін (0,17%). У незв'язаному вигляді найбільшим є вміст глутамінової кислоти (0,09%) та гліцину (0,06%). Визначено, що у вільному стані вміст амінокислот коливається в межах від 0,08 до 0,95 мг/г залежно від представника, а у зв'язаному – від 0,01 до 2,36 мг/г, при цьому накопичується найбільше глутамінової кислоти.

На підставі результатів виконаних досліджень можна вибрати показники якості, визначити відповідні їх критерії, які можна запропонувати для стандартизації водного витягу з подрібненого субстрату ксенодерми.

Б. В. Павлюк ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),
Ю. Я. Мельник ² (<http://orcid.org/0000-0002-8516-9926>),
Т. А. Грошовый ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),
М. Б. Чубка ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),
В. И. Скорохода ² (<http://orcid.org/0000-0002-2352-5964>)

¹ Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины

² Национальный университет «Львовская политехника»

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ КСЕНОДЕРМЫ КАК ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: ксенодерма, водное извлечение, аминокислоты, плотность, вязкость

АННОТАЦИЯ

Сегодня одними из самых распространенных видов травм в быту и на производстве во всем мире являются ожоги. Поэтому вопросы лечения ожогов остаются актуальными для медицины вообще и фармации в частности.

В Украине применяется метод лечения ожогов с использованием ксенодермоимплантатов из кожи свиньи, и поэтому измельченный субстрат кріоліофілізованої шкіри свиньи (ксенодерма) является перспективным действующим веществом в технологии различных форм препаратов.

Целью нашего исследования явилось изучение структурно-механических свойств водной вытяжки из измельченного субстрата ксенодермы, который получен по соответствующей технологии, и определение его аминокислотного состава физико-химическим методом анализа, а именно с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для определения плотности и вязкости водной вытяжки из ксенодермы использовали стеклянный пикнометр и вискозиметр с падающим шариком Гепплера ВН 2 MLW. Плотность и вязкость водной вытяжки изучали при различных температурах.

Исследована зависимость плотности и вязкости водной вытяжки от температуры и установлено, что с повышением температуры динамическая вязкость уменьшается, а плотность меняется незначительно.

Хроматографическое определение аминокислот выполняли на жидком хроматографе Agilent 1200 (США) с флуоресцентным детектором G1315A (США) и автосамплером 1313А.

Методом ВЭЖХ идентифицировано 16 аминокислот (6 – заменимых, 2 – условно заменимых, 8 – незаменимых). Идентифицированные аминокислоты находятся практически в связанном состоянии (1,5%), при этом в большом количестве находятся глютаминовая кислота (0,23%), глицин (0,19%), аспарагиновая кислота (0,18%), пролин (0,17%) и аргинин (0,17%). В несвязанном виде крупнейшим является содержание глютаминовой кислоты (0,09%) и глицина (0,06%). Определено, что в свободном состоянии содержание аминокислот колеблется в пределах от 0,08 до 0,95 мг/г в зависимости от предшественника, а в связанном – от 0,01 до 2,36 мг/г, при этом накапливается больше глютаминовой кислоты.

На основании результатов проведенных исследований можно выбрать показатели качества, определить соответствующие их критерии, которые можно предложить для стандартизации водной вытяжки из измельченного субстрата ксенодермы.

B. V. Pavliuk ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-1276-0114>),
Yu. Ya. Melnyk ² (<http://orcid.org/0000-0002-8516-9926>),
T. A. Hroshovyi ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-6427-2158>),
M. B. Chubka ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-5666-5496>),
V. Y. Skorokhoda ² (<http://orcid.org/0000-0002-2352-5964>)

¹ *Horbachevsky Ternopil National Medical University*

² *Lviv Polytechnic National University*

RESEARCH OF WATER EXTRACTION FROM XENODERM AS AN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT IN DRUGS

Key words: xenoderm, water extract, amino acids, density, viscosity

ABSTRACT

Today, burns are one of the most common types of injuries in the home and at work around the world. Therefore, the issue of treatment of burns remains relevant today for medicine and pharmacy in particular.

In Ukraine, the method of treatment of burns using xenoderm implants from porcine skin is used, and therefore the crushed substrate of cryolyophilized porcine skin (xenoderm) is a promising active ingredient in the technology of various drug forms.

The aim of the work was to study the structural and mechanical properties of water extract from the crushed substrate of the xenoderm and to determine its amino acid composition by using physicochemical analysis, namely using high performance liquid chromatography (HPLC).

A glass pycnometer and a Hepler BH 2 MLW drop ball viscometer were used to determine the density and viscosity of the water extract from the xenoderm. The density and viscosity of the water extract were studied at different temperatures.

The dependence of the density and viscosity of the water extract from the xenoderm on temperature was studied and it was found that with increasing temperature the dynamic viscosity decreases and the density changes slightly.

A glass pycnometer and a viscometer with falling ball were used to determine the density and viscosity of the xenoderm water extract. Chromatographic separation of amino acids was performed on a liquid chromatograph Agilent 1200 with a fluorescent detector.

Chromatographic determination of amino acids was performed on a liquid chromatograph Agilent 1200 (USA) with a fluorescent detector G1315A (USA) and an autosampler 1313A.

Using the HPLC method, 16 amino acids were identified (essential – 6; conditionally – 2; nonessential – 8). Identified amino acids are almost in a bound state (1.5%), the largest amount is glutamic acid (0.23%), glycine (0.19%), aspartic acid (0.18%), proline (0.17%) and arginine (0.17%). In unbound form, the content of glutamic acid (0.09%) and glycine (0.06%) is the highest.

Based on the results of research, you can choose quality indicators, to determine the appropriate criteria that can be proposed for the standardization of water extract from the crushed substrate of the xenoderm.

*Електронна адреса для листування з авторами: bohdana.vons@gmail.com
(Павлюк Б. В.)*

M. Q. GULZODA ¹(<http://orcid.org/0000-0002-1641-1555>),
A. U. RAHMONOV ²(<http://orcid.org/0000-0002-0535-0291>),
K. S. MAKHSUDOV ²(<http://orcid.org/0000-0002-0857-6181>),
R. S. MUSOEV ²(<http://orcid.org/0000-0001-5710-0027>),
S. M. MUSOZODA ²(<http://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),
O. S. SHPYCHAK ³(<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹ *Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan*

² *Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan*

³ *Institute for Advanced Studies of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

THE PHARMACO-TECHNOLOGICAL STUDIES OF THE TABLET SOLID DOSAGE FORM FOR THE TREATMENT OF OTOLARYNOLOGICAL DISEASES

Key words: tablets; solid dosage form; pharmaco-technological characteristics; otolaryngological diseases

M. K. ГУЛЗОДА ¹(<http://orcid.org/0000-0002-1641-1555>), д-р мед. наук, проф.,
А. У. РАХМОНОВ ²(<http://orcid.org/0000-0002-0535-0291>),
К. С. МАХСУДОВ ²(<http://orcid.org/0000-0002-0857-6181>),
Р. С. МУСОЕВ ²(<http://orcid.org/0000-0001-5710-0027>),
С. М. МУСОЗОДА ²(<http://orcid.org/0000-0001-8512-8019>), д-р фарм. наук, проф.,
О. С. ШПИЧАК ³(<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>), д-р фарм. наук, проф.

¹ *Таджицький державний медичний університет імені Абуалі ібні Сіно, м. Душанбе, Таджикистан*

² *Таджицький національний університет, м. Душанбе, Таджикистан*

³ *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна*

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОТОЛАРИНОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
Ключові слова: таблетки; фармакотехнологічні показники; отоларингологічні захворювання

The prevalence of acute respiratory diseases, the particular severity of their course, as well as the frequent relapses and complications require constant search for new, more effective and safe medicines for their prevention and treatment and introduction of these drugs into clinical practice. Generally, most of the medications used in the treatment of acute respiratory viral infections have a number of side effects, and it is especially dangerous with their prolonged administration.

Modern therapy with antibiotics, which is considered to be the most effective and affordable, has led to the emergence of new resistant strains of various microorganisms over the past decade. In this connection, the creation of natural medicines, in particular of plant origin, with the antimicrobial and bactericidal properties is a topical problem of pharmaceutical technology [1].

Currently, one of the promising areas of pharmacy is the study of biologically active substances, the medicinal plant raw material, and production of extracts and herbal medicines based on them. In recent decades, the value of the application of medicinal plants has immeasurably grown in the pharmaceutical industry. The advantage is their low toxicity, long-term use without the possibility of significant side effects, and their high therapeutic activity [2].

Based on the results of the analysis of literature sources conducted we used clary sage (*Salvia sclarea* L.) leaves growing in Tajikistan as the medicinal plant raw material for further development of a pharmaceutical product for otorhinolaryngology application.

The aim of this study is to develop the composition and technology, as well as to perform the pharmaco-technological studies of the tablet solid dosage form obtained on the basis of a thick extract of clary sage with the antimicrobial effect. Bentonite clays of the Tajik deposit were also studied in the present work.

Among a variety of solid dosage forms, tablets that are easy to use, and the most convenient in transportation and storage are considered to be the most common for the treatment of otorhinolaryngological diseases. Another advantage of tablets is efficiency of their production, the possibility of accurate dosing and combination of several medicinal substances in one dosage form [3, 4].

At the initial stage of developing the composition and technology of tablets it was necessary to obtain and standardize the biologically active substance in the form of a thick extract of clary sage. Based on the previous studies on the selection of the type and concentration of the extractant, temperature and time parameters of extraction the optimal technological mode of extraction was determined.

It should be noted that in the step of development of the solid dosage form an important element is the choice of excipients. In this work, we used the method of mathematical planning of the experiment, which allowed establishing the relationship between the composition of the tablet mass and the main pharmaco-technological parameters. In order to select the most appropriate excipients, the quality of tablets was studied according to the requirements of the European Pharmacopoeia (EP) and the State Pharmacopoeia Ukraine (SPhU) (appearance, uniformity of mass, resistance to crushing, tablet friability, disintegration, solubility, etc.) [5, 6].

For the optimal solution of the technology for tablet production it seems important to study the relationship between the physicochemical and volumetric-technological properties of tablet masses, the rationale for approaches to the selection of excipients and the technology for the tableting process.

Excipients in tablet production are intended to give the tablet mass the necessary technological properties that provide the dosage accuracy, mechanical strength, disintegration and stability of tablets during storage.

Bentonite clays are compounds of natural origin, which have been successfully used in the technology of pharmaceuticals for several decades.

It has been experimentally found that when developing solid dosage forms bentonite clays play a dual role. They act as an excipient, as well as have a number of pharmaco-technological properties as an active pharmaceutical ingredient with high adsorption properties.

To obtain the tablet mass with definite pharmaco-technological properties, dextrose monohydrate and finely dispersed bentonite clay were used as fillers. Bentonite clay upon wetting have the ability to adsorb a significant amount of liquid, swell and increase in volume, contributing to loosening. Due to this, the compressed particles are separated, opening up the possibility of penetration of the liquid into tablets [7].

Bentonite clays and talc belong to the class of layered silicates, in which the layers are connected to each other by the residual Van-der-Waals forces, the weakest of all chemical bonds. Such a bond and a high dispersion of particles contribute to sufficient glide, and therefore, the choice of bentonites in combination with aerosil as antifricition components seems to be most appropriate.

Studies by some authors concerning the tableting technology issues indicate the advantage of the wet granulation process [8]. Most powdered substances are exposed to this processing method. In this regard, 5% bentonite solution was used as a granulating liquid.

Materials and methods

The objects of the study were experimental samples of tablets based on a thick extract from clary sage leaves. The plant materials were collected in the flowering phase of the plant from the Varzob region of Tajikistan in June of 2019. A thick extract of clary sage leaves was obtained by percolation [9]. The concentration of the thick extract in the experimental samples was 0.025 g, and it was confirmed by the data of scientific literature.

Vitamin C, dextrose monohydrate, magnesium stearate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, 96% ethanol and purified water satisfied the requirements of the EP and SPhU.

Tajik bentonite met the requirements of the pharmacopoeial monograph 42 Tj – 0007-03.

Thick extract folio salvia sclarea of the pharmacopoeial monograph Tj 23-0020-19.

Granulation: «YK-60» apparatus (China) with a manual spray.

Mixing: a laboratory mixer granulator of VG 65/10 type.

Drying: «DHG-9053A» apparatus (China). Intake air temperature: 55–60 °C.

The residual moisture content of the product: $\leq 0.5\%$.

The residual moisture measurement: «SARTORIUS MA-150» at 105 °C.

Calibration of finished granules: sieves with a pore size of 2 mm.

Description of the finished granules: Fractional composition: a set of sieves.

The mass of samples of 100 g was used in the study. The determination was carried out in accordance with the requirements of the EP and SPhU.

Flowability: Determining the flow rate through a nozzle and the angle of repose. The flow rate through a nozzle was measured as the ratio of the mass and the time of pouring out on a special device of the GTB series of «ERWEKA» firm (Germany); the built-in laser measured the angle of repose.

The experimental samples of tablets were obtained by wet granulation using various humidifiers subjected to research in accordance with the requirements of the EP and SPhU.

Tabletting: Tablets were prepared using a TDP-5 tablet press (China) equipped with punches (round, biconvex, 12 mm in diameter).

The characteristics of the finished tablets: the mechanical strength of tablets (resistance to crushing and tablet friability) was in the range of 120-160 N. The measurement was carried out using the mechanical strength measuring devices «YD – 1» and «CS – 1» (China).

Twenty tablets were used in the study.

Disintegration: the compositions of tablets were measured in a «RC – 1» apparatus (China). The determination was carried out in accordance with the requirements of the SPhU.

The solubility was studied in accordance with the requirements of the SPhU (2.9.3, «Dissolution») for solid dosage forms in order to determine the release of active medicinal substances. It was performed using an ERWEKAR D-63150 apparatus (Germany) equipped with 4 vessels, at a speed of 100 rpm/min. The dissolution medium was water and 0.1 M HCl solution, 1 000 ml. To perform the dissolution test for tablets with a thick extract of clary sage leaves the differential spectrum of the medicinal substance complex with $AlCl_3$ in the range from 360 nm to 450 nm in water and in 0.1 M solution of hydrochloric acid was studied. Absorption peaks were observed in the absorption spectra of tablets with a thick extract of clary sage leaves in the aqueous solution and 0.1 M solution of hydrochloric acid; therefore, the specific quercetin absorption index at a wavelength of 410 nm was used to determine the quantitative content of flavonoids. The samples were analyzed with a DU-8200 spectrophotometric device at a wavelength of 410 nm.

Results and discussions

Based on the analysis of literary sources the concentration of 25 mg was selected (taking into account humidity) in order to calculate the required amount of the active ingredient in a thick extract of clary sage leaves with the anti-inflammatory and antimicrobial effects. The tablets containing this thick extract were experimentally developed. The model compositions of these tablets are presented in Table 1.

Table 1

Compositions of model samples of tablets containing a thick extract of clary sage leaves ($n = 5, P = 95\%$)

Sample	Model compositions, g						
	1	2	3	4	5	6	7
A thick extract of clary sage leaves	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
Ascorbic acid (Vitamin C)	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
Bentonite	0.12	0.142	0.16	0.18	–	–	–
Dextrose monohydrate	0.622	0.6	0.582	0.562	0.6	0.57	0.54
Lactose monohydrate	–	–	–	–	0.097	0.172	0.135
Microcrystalline cellulose	–	–	–	–	0,045	–	0.067
Magnesium stearate	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
Humidifier solution	5% water-alcohol solution of bentonite				water-alcohol solution		
Total	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

Wet granulation of the components of the tablet mass was performed in a granulator of type YK-60 (China). Then wet masses granulated through a sieve (stainless steel mesh) with the hole diameter of 2 mm were dried in an oven at a temperature not exceeding 60 °C, and then again rubbed through a sieve with the hole diameter of 2 mm.

During the experiment the modern research methods and laboratory equipment were used. Seven tablet compositions with various set of excipients were developed. The model samples of tablets included the following components: a thick extract of clary sage leaves, ascorbic acid (vitamin C), bentonite clay, dextrose monohydrate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (MCC), talc, and magnesium stearate. These compositions were assessed for compliance with the requirements of the EP and SPhU monographs.

5% water-alcohol solution of bentonite was used as a moisturizing agent. The granules obtained were subjected to pharmaco-technological research methods, which determined the fractional composition, humidity and flowability (determination of the flow rate through a nozzle and the angle of repose).

The fractional composition or distribution of material particles by size, in a certain way, affects the flowability of powdered materials and, consequently, the smooth operation of tablet machines, the stability of the mass of the resulting tablets, the accuracy of the medicinal substance dosage, as well as the quality characteristics of tablets. The fractional-dispersed composition of the model compositions proposed was determined by the sieve method according to the SPU method. The results are shown in Fig. 1.

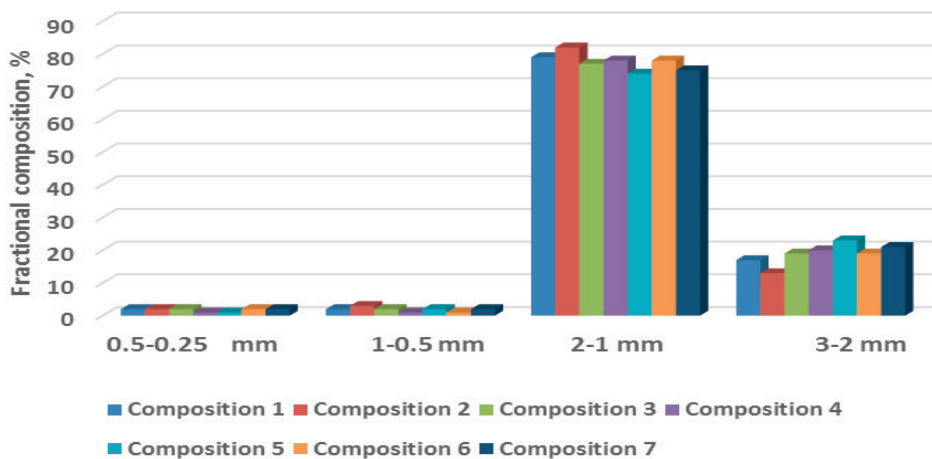


Fig. 1. The fractional-dispersed composition of the model granules for tablets of a thick extract of clary sage leaves

The fractional composition of granulate is heterogeneous due to the different strength of granules. The highest content of particles larger than 2 mm was observed in model compositions 5 and 7 (up to 22%), while the lowest one (up to 9%) – in composition 2, which was also characterized by the highest content of the average fraction with the particle size of 1–2 mm (82%). It indicates a sufficient probability of obtaining tablets with a constant average mass.

The moisture-absorbing activity is an important indicator that affects the flowability of the tablet mass. We studied the dynamics of the tablet mass moisture absorption during the day. The results are represented in Fig. 2.

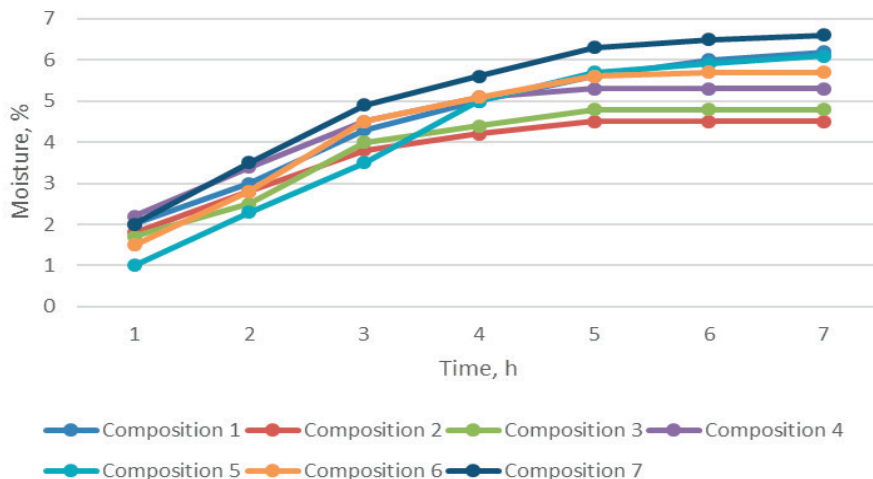


Fig. 2. Dynamics of the tablet mass moisture absorption during the day

As can be seen from Fig. 2, composition 2 (4.5%), which is the most acceptable, has the minimum moisture-absorbing activity.

The flowability allows the powdered material to pour out under its own gravity and provide uniform filling of the matrix channel. To study the flowability the methods of the flow rate determination through a nozzle and the angle of repose were used. The flow rate through a nozzle was measured as the ratio of mass and time of pouring out on a special GTB device of “ERWEKA” firm (Germany). The device is equipped with a small table,

on which granules are poured out of the funnel, resulting in a cone. The laser built into the device determines the angle of repose. The results of the flowability study for passing 100 g of granules through a nozzle are given in Table 2.

Table 2

The flowability of the tablet compositions under study ($n = 5, P = 95\%$)

Flowability	Model compositions						
	1	2	3	4	5	6	7
The flow rate through a nozzle, sec.	23 ± 0.07	22 ± 0.52	23 ± 0.36	23 ± 0.58	24 ± 0.02	23 ± 0.19	24 ± 0.29
The angle repose, ∠.	31 ± 0.58	24 ± 0.29	29 ± 0.19	33 ± 0.02	30 ± 0.07	32 ± 0.52	35 ± 0.36

Tablets with 12 mm in diameter were prepared with the preliminary wet granulation process using a TDP-5 tablet press (the weight of the tablet was 0.8 g). Tablets of various compositions were subjected to quality control procedures using the EP and SPhU methods by the following parameters: description, average mass and its deviation, disintegration, solubility, mechanical strength (resistance to crushing and tablet friability) and appearance. The results are presented in Table 3.

Table 3

The pharmaco-technological properties of tablets ($n = 5, P = 95\%$)

Compositions	Disintegration, min	Mechanical strength of tablets		The average mass and its deviation, %	Description
		tablet friability, %	resistance to crushing, N		
1	8 ± 0.23	0.5 ± 0.02	50 ± 0.89	3 ± 0.29	+
2	10 ± 0.45	0.3 ± 0.07	68 ± 0.98	2 ± 0.52	+
3	12 ± 1.38	0.4 ± 0.52	55 ± 1.22	5.1 ± 0.10	+
4	15 ± 1.22	0.8 ± 0.19	43 ± 0.45	5.3 ± 0.14	+
5	13 ± 0.89	0.3 ± 0.29	66 ± 0.52	3.5 ± 0.32	+
6	11 ± 0.98	1.1 ± 0.45	36 ± 1.38	5.2 ± 0.17	+
7	8 ± 0.99	0.4 ± 0.23	47 ± 0.99	5.1 ± 0.23	+

According to the results of the studies of pharmaco-technological properties of the tablets prepared it has been found that the test samples are yellow tablets with a flat and smooth surface, and a cylindrical shape. The diameter of a tablet is 12.0 ± 0.2 mm. These compositions by disintegration and appearance meet the requirements of the SPhU.

The parameters of compositions 2, 3 and 5 also correspond to quality control standards (QCS) for tablets. By the indicator of the average mass and strength compositions 1, 4, 6 and 7 do not meet the QCS requirements. Composition 2 containing 5% water-alcohol solution of bentonite as a humidifier significantly exceeds the quality characteristics of samples 3 and 5 by the indicators of disintegration, the average mass and strength. Its resistance to crushing is 68 N, tablet friability – 0.3%; deviation from the tablet average mass does not exceed $2\% \pm 5\%$.

Solubility is one of the most important pharmaco-technological characteristics of solid dosage forms, in particular tablets, which enables not only to study the manufacturing technology of the dosage form, but also its bioavailability. The solubility of tablets of a thick extract of clary sage leaves was conducted by absorption spectrophotometry according to the requirements of the SPhU (2.9.3, «Dissolution») for solid dosage forms in order to determine the release of active medicinal substances included in tablets to provide the drug quality, efficiency and safety. Each tablet contained 0.025 g of a thick extract of clary sage leaves.

To prepare samples, tablets from a thick extract of clary sage leaves, excipients and reagents that met the requirements of the SPhU were used. The test met the following requirements: the dissolution medium volume – 500 ml; the dissolution medium content – water and 0.1 M hydrochloric acid solution; the dissolution medium temperature – 37 ± 0.5 °C; the blade rotation speed – 100 rpm; the sampling time – 15, 30, 45, 60 min; the amount of the test sample – 10 ml. The test samples were filtered immediately after sampling; the quantitative determination of flavonoids for tablets with a thick extract of clary sage leaves was carried out by the spectrophotometric method on seven parallel compositions of tablets.

The results of these studies are shown in Table. 4.

Table 4

The results of studying solubility of tablets from a thick extract of clary sage leaves ($n = 5, P = 95\%$)

Dissolution medium – water				
Indicator	Sampling time, min			
	15	30	45	60
Concentration of the active substance in solution, %	80 ± 0.89	82 ± 0.98	85 ± 0.52	85 ± 0.45
Dissolution medium – 0.1 M HCl				
Indicator	Sampling time, min			
	15	30	45	60
Concentration of the active substance in solution, %	78 ± 0.99	78 ± 0.38	79 ± 0.37	79 ± 0.18

The experimental data indicate that the solubility of tablets from a thick extract of clary sage leaves was rather high. The optimal dissolution time for tablets from this extract was set to an interval of 30–45 minutes.

It was determined that excipients of tablets from a thick extract of clary sage leaves did not affect the nature of the absorption spectrum of the complex of the active substance with $AlCl_3$. Therefore, the solubility test for tablets with this extract is recommended to conduct at a wavelength of $410 (\pm 5)$ nm.

The following conditions of the solubility test were developed for tablets of a thick extract of clary sage leaves: tablets – 10; medium – 0.1 M solution of hydrochloric acid, dissolution medium volume – 1 000 ml; rotation speed – 100 rpm; dissolution time – 30 min. In 30 minutes at least 78% of the declared content of a thick extract of clary sage leaves should be released. Based on the fact that the absorption of tablets from the extract occurred in the stomach 0.1 M solution of hydrochloric acid was used as a dissolution medium with the pH of 1.0 corresponding to the pH of the gastric juice.

Analyzing the results of the pharmaco-technological parameters composition 2 containing 5% water-alcohol solution of bentonite as a humidifier was chosen for further studies.

Table 5

The composition of one tablet of a thick extract of clary sage leaves ($n = 5, P = 95\%$)

Name	Content	
	g	%
A thick extract of clary sage leaves	0.025	3.125
Ascorbic acid (vitamin C)	0.025	3.125
Bentonitic clay	0.142	17.75
Dextrose monohydrate	0.6	75
Magnesium stearate	0.008	1.0
In total	0.80	100.0

The drug is yellow tablets with a flat and smooth surface, cylindrical shape with a breakline and a bevelled edge, the tablet diameter is 12.0 ± 0.2 mm. By their external parameters tablets meet the requirements of the SPhU.

Conclusion

Thus, by the results of the pharmaco-technological studies the technology for production of a thick extract of clary sage leaves and tablets based on it has been developed for the treatment of otolaryngological diseases. The present work is of interest for further studies of the drug developed and its introduction into the pharmaceutical production.

References

1. Korsun V. F. *i dr.* Lekarstvennie rasteniay v LOR-praktike. – Sanct-Piterburg, 2010. – 303 s.
2. Trzhetsinsky S. D., Mozul V. I., Dyachenko A. Y., Vlasenko I. A. Doslidzennja himichnogo skladu *Aster salignus* Willd // Farmats. zhurn. – 2015. – № 2. – S. 45–48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_2_8
3. Gordienko O. I., Groshoviy T. A. Obgruntovannay vaboru dopomignikh rechovin dlay oderganiay tabletok z roslinnimi ekstraktami ta efirnoyu oliyu // Farmats. chasopys. – 2019. – № 3. – S. 27–34. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10444>
4. Shoshmina O. V., Gurieva C. M., Vronska L. V. Vivcheniay vplivu dopomijnich rechovin na farmakotekhnologichni vlastivosti tabletok-ayder deksketoprofenu // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 53–63. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.05>
5. Derjavna farmakopea Ukraini: v 3 t. / DP «Ukrainskiy naukoviy farmakopeyniy centr aykosti likarskich zasobiv». 2-ovid. – Kharkiv: DP «Ukrainskiy naukoviy farmakopeyniy centr aykosti likarskich zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
6. Behei N. S., Tryhubchak, O. V. Phamakotekhnologichni doslidjeniyay pid chas razroblennay skladu tabletok amlodipine z enalaprilom // Farmats. zhurn. – 2020. – № 1. – P. 44–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.05>
7. Hrubnyk I., Kukhtenko A., Omelchenko P. *ta in.* Rozrobka farmatsevtychnykh preparativ na kafedri promyslovoi farmatsii natsionalnogo farmatsevtychnogo universytetu // Suchasni tendentsii v khimii, biologii, farmatsii ta biotekhnologii: monohrafiya / Hol. red. V. Novikov. – Lviv: Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniki, 2015. – S. 107.
8. Sakipova Z. F. Bentanitovye glini kak osnova dlay lekarstvennich form. Avtoref. diss. ...kand. farm. nauk. – Almati, 2010. – 215 s.
9. Rakhmanov A. U., Musoev R. S., Musozoda S. M., Shpychak O. S. Yssledovanye protsessa ekstraksii lyustev shalfeya muskatnogo, proyzrastaiushcheho v Tadzhykystane // Nauka y ynnovatsiya. – 2019 – № 3 – S. 56–60.

Список використаної літератури

1. Корсун В. Ф. *и др.* Лекарственные растения в ЛОР-практике. – Санкт-Петербург, 2010. – 303 с.
2. Тржецинський С. Д., Мозуль В. І., Дьяченко А. Ю., Власенко І. О. Дослідження хімічного складу айстри верболистої (*Aster salignus* Willd.) // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 45–48. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_2_8
3. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією // Фармац. часопис. – 2019. – № 3. – С. 27–34. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10444>
4. Шошміна О. В., Гурєєва С. М., Вронська Л. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеток-ядер декскетопрофену // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 53–63. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.05>
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. Бегей Н. С., Тригубчак О. В. Фармакотехнологічні дослідження під час розроблення складу таблеток амлодипіну з еналаприлом // Фармац. журн. – 2020. – № 1. – С. 44–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.05>
7. Грубник І., Кухтенко А., Омельченко П. *та in.* Розробка фармацевтичних препаратів на кафедрі промислової фармації національного фармацевтичного університету // Сучасні тенденції в хімії, біології, фармації та біотехнології: монографія / Гол. ред. В. Новіков. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – С. 107.
8. Сакипова З. Б. Бентонитовые глины как основа для лекарственных форм / Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Алматы, 2010. – 215 с.
9. Рахманов А. У., Мусоев Р. С., Мусозода С. М., Шпичак О. С. Исследование процесса экстракции листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане // Наука и инновация. – 2019 – № 3 – С. 56–60.

Надійшла до редакції 31 липня 2020 р.
Прийнято до друку 23 серпня 2020 р.

M. Q. Gulzoda ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-1641-1555>),
A. U. Rahmonov ² (<http://orcid.org/0000-0002-0535-0291>),
K. S. Makhsudov ² (<http://orcid.org/0000-0002-0857-6181>),
R. S. Musoev ² (<http://orcid.org/0000-0001-5710-0027>),
S. M. Musozoda ² (<http://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),
O. S. Shpychak ³ (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹ *Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan*

² *Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan*

³ *Institute for Advanced Studies of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

THE PHARMACO-TECHNOLOGICAL STUDIES OF THE TABLET SOLID DOSAGE FORM FOR THE TREATMENT OF OTOLARYNGOLOGICAL DISEASES

Key words: tablets, solid dosage form, pharmaco-technological characteristics, otolaryngological diseases

ABSTRACT

The prevalence of acute respiratory diseases, the particular severity of their course, as well as the frequent relapses and complications require constant search for new, more effective and safe medicines for their prevention and treatment and introduction of these drugs into clinical practice. Generally, most of the medications used in the treatment of acute respiratory viral infections have a number of side effects. Currently, one of the promising areas of pharmacy is the study of biologically active substances, the medicinal plant raw material, and production of extracts and herbal medicines based on them.

Objective – pharmaceutical development of a scientifically based composition, technology for obtaining anti-inflammatory and antimicrobial tablets developed on the basis of a selected and standardized plant substance—a thick extract of the leaves of sage nutmeg, which grows in Tajikistan.

When solving the task used the methods of evaluating the technological properties of LRS, physico-chemical properties of plant extracts, physical and technological properties of the mass for tableting, pharmaco-technological tests of the developed tablets a study of quantitative content of biologically active substances was determined by Pharmacopoeia methods.

The developed solid dosage form with thick extract of sage leaves can be registered as a medicinal product, and the developed technology of tablets with thick extract of sage leaves can be of interest to manufacturers of medicinal products from plant raw materials. The developed methods can be used in laboratories for the detection and quantitative determination of BAS in plant raw materials of Clary sage leaves and medicinal products from this LRS.

Thus, based on the results of pharmacological and technological research, we have developed a technology for obtaining a thick extract of sage nutmeg and tablets based on it for the treatment of otolaryngological diseases, which in turn is of interest for further research of the developed drug and its introduction into production.

M. K. Gulzoda ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-1641-1555>),
A. Y. Рахмонов ² (<http://orcid.org/0000-0002-0535-0291>),
K. C. Махсудов ² (<http://orcid.org/0000-0002-0857-6181>),
P. C. Мусоев ² (<http://orcid.org/0000-0001-5710-0027>),
С. М. Мусозода ² (<http://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),
O. C. Шпичак ³ (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

¹ *Таджицький державний медичний університет імені Абуалі ібні Сіно, м. Душанбе, Таджикистан*

² *Таджицький національний університет, м. Душанбе, Таджикистан*

³ *Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевції Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна*

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ключові слова: таблетки, фармакотехнологічні показники, отоларингологічні захворювання

АНОТАЦІЯ

Поширеність гострих респіраторних захворювань, особлива тяжкість їх перебігу, а також часті рецидиви і ускладнення потребують постійного пошуку і впровадження в медичну практику нових, більш ефективних і безпечних лікарських засобів для їх профілактики та лікування. Як правило, більшість лікарських препаратів, що використовують в терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій, мають низку побічних ефектів. Сьогодні одним із перспективних напрямів фармацевції є вивчення біологічно активних речовин сировини рослинного походження і одержуваних на її основі екстракційних і фіто-препаратів.

Мета роботи – фармацевтичне розроблення науково обґрунтованого складу, технології одержання таблеток протизапальної і антимікробної дії, розроблених на основі виділеної і стандартизованої рослинної субстанції – густого екстракту листя шавлії мускатної, що росте в Таджикистані.

При вирішенні поставлених в роботі завдань використовували методи оцінки: технологічних властивостей лікарської рослинної сировини, фізико-хімічних властивостей рослинних екстрактів, фізичних і технологічних властивостей маси для таблетування, фармакотехнологічні випробування розроблених таблеток. Кількісний вмісту біологічно активних речовин визначали фармакопейними методами.

Розроблена тверда лікарська форма з густим екстрактом листя шавлії мускатної може бути зареєстрована як лікарський препарат, а розроблена технологія таблеток із густого екстракту листя шавлії мускатної може представляти інтерес для виробників лікарських препаратів із рослинної сировини. Розроблені методики можуть бути використані в лабораторіях для виявлення та кількісного визначення біологічно активних речовин у рослинній сировині листя шавлії мускатної та лікарських препаратів із цієї сировини.

Таким чином, за результатами фармакотехнологічних досліджень нами була розроблена технологія одержання густого екстракту шавлії мускатної і таблеток на його основі для лікування отоларингологічних захворювань, що, в свою чергу, становить інтерес для подальших досліджень розробленого препарату і впровадження його у виробництво.

М. К. Гулзода ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-1641-1555>),
А. У. Рахмонов ² (<http://orcid.org/0000-0002-0535-0291>),
К. С. Махсудов ² (<http://orcid.org/0000-0002-0857-6181>),
Р. С. Мусоев ² (<http://orcid.org/0000-0001-5710-0027>),
С. М. Мусозода ² (<http://orcid.org/0000-0001-8512-8019>),
О. С. Шпичак ³ (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ В ВИДЕ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ *Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан*

² *Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Таджикистан*

³ *Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина*

Ключевые слова: таблетки, фармакотехнологические показатели, отоларингологические заболевания
АННОТАЦИЯ

Распространенность острых респираторных заболеваний, особая тяжесть их протекания, а также частые рецидивы и осложнения требуют постоянного поиска и внедрения в медицинскую практику новых, более эффективных и безопасных лекарственных средств для их профилактики и лечения. Как правило, большинство лекарственных препаратов, используемых в терапии острых респираторных вирусных инфекций, обладают рядом побочных эффектов. В настоящее время одним из перспективных направлений фармации является изучение биологически активных веществ сырья растительного происхождения и получаемых на его основе экстракционных и фитопрепаратов.

Цель работы – фармацевтическая разработка научно обоснованного состава, технологии получения таблеток противовоспалительного и антимикробного действия, разработанных на основе выделенной и стандартизированной растительной субстанции – густого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане.

При решении поставленных в работе задач использовали методы оценки: технологических свойств лекарственного растительного сырья, физико-химических свойств растительных экстрактов, физических и технологических свойств массы для таблетирования, фармакотехнологические испытания разработанных таблеток. Количественное содержание биологически активных веществ определяли фармакопейными методами.

Разработанная твердая лекарственная форма с густым экстрактом листьев шалфея мускатного может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология таблеток из густого экстракта листьев шалфея мускатного может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в лабораториях для обнаружения и количественного определения биологически активных веществ в растительном сырье листьев шалфея мускатного и лекарственных препаратах из этого сырья.

Таким образом, по результатам фармакотехнологических исследований нами была разработана технология получения густого экстракта шалфея мускатного и таблеток на его основе для лечения отоларингологических заболеваний, что, в свою очередь, представляет интерес для дальнейших исследований разработанного препарата и внедрения его в производство.

*Електронна адреса для листування з авторами: musoev_safol@mail.ru
(Мусоев Р. С.)*

К. Р. ГОРДЕЙ (<http://orcid.org/0000-0001-8954-9435>),Т. М. ГОНТОВА (<http://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ТРАВИ
МАРУНИ ДІВОЧОЇ (*TANACETUM PARTHENIUM* (L.) SCHULTZ VIP.)****Ключові слова:** маруна дівоча, Айстрові, жирні кислоти, органічні кислоти, хромато-мас-спектрометріяK. R. HORDIEI (<http://orcid.org/0000-0001-8954-9435>),T. M. GONTOVA (<http://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***STUDY ON THE COMPOSITION OF FATTY AND ORGANIC ACIDS OF THE
FEVERFEW HERB (*TANACETUM PARTHENIUM* (L.) SCHULTZ VIP.)****Key words:** feverfew, *Asteraceae*, fatty acids, organic acids, chromato-mass spectrometry

В останні роки лікарські препарати на основі лікарських рослин стають все більш популярними для терапії багатьох захворювань. Рослинні лікарські засоби чинять комплексний та багатофакторний вплив на організм. Це зумовлено дією як окремих біологічно активних речовин (БАР), так і їх комбінацій. Відомо, що всі рослини здатні синтезувати та накопичувати значну кількість органічних сполук та їх метаболітів.

Так, важливою групою БАР рослин є органічні кислоти, які активно використовують для збалансованого харчування та нормалізації всіх систем організму. Відомо, що у наші дні одна з найпопулярніших дієт – лужна, яка полягає у зниженні прийому продуктів, що закислюють організм, та підвищенні рослинних продуктів, які залужнюють організм людини. З цією метою активно використовують органічні кислоти рослинного походження у вигляді комплексних дієтичних добавок [1]. Також окремі органічні кислоти впливають на імунний статус людини, виявляють антиоксидантний, антимікробний та протизапальний ефекти [2, 3].

Велике значення для організму людини мають насичені жирні кислоти. Вони слугують головною формою запасу енергії і вуглецю, є попередниками низки життєво важливих сполук, входять у склад біологічних мембран, беруть участь у синтезі гормонів, перенесенні і засвоєнні вітамінів та мікроелементів. Так, наприклад, бурштинова кислота є проміжною ланкою циклу трикарбонових кислот і відіграє вирішальну роль в утворенні аденозинтрифосфату (АТФ) у мітохондріях. Останнім часом з'явилися нові дані щодо ролі бурштинової кислоти у метаболізмі. Вона стабілізує фактор транскрипції, індукований гіпоксією-1 α (HIF-1 α) у специфічних пухлинах і в активованих макрофагах, і стимулює дендритні клітини [4]. Найбільше практичне значення для організму людини мають поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які самостійно не синтезуються в організмі. Важливим є збалансоване співвідношення омега-3 та омега-6 кислот, які потрапляють з їжею [5].

Пошук нових рослинних джерел біологічно активних речовин залишається актуальним для фармацевтичної науки. З огляду на це, перспективним є представник родини Айстрові – маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.). Це багаторічна трав'яниста рослина, родом з Євразії, Малої Азії та Балканського півострова, активно культивується в Україні та інших країнах

Європи [6]. Інтерес науковців до цієї рослини пов'язаний із використанням її для профілактики нападів мігрені та лихоманки. Біологічна дія цієї рослини зумовлена переважно сесквітерпеновими лактонами, яких налічується близько 30, сполуками фенольної природи – флавоноїдами, гідроксикоричними кислотами, кумаринами, органічними та жирними кислотами [7]. Значна кількість публікацій відносно хімічного складу та використання маруни дівочої у народній медицині в різних країнах світу свідчить про перспективність дослідження вітчизняної сировини. Нами вже було проведено дослідження таких груп БАР, як сесквітерпенові лактони, фенольні сполуки, ефірні олії, наразі актуальним є дослідження вмісту жирних та органічних кислот у сировині маруни дівочої. Відомості про вивчення вмісту жирних і органічних кислот в траві маруни дівочої стосуються тільки зразків з Ірану [8].

Завданням нашої роботи було дослідження якісного складу та кількісного вмісту жирних та органічних кислот у траві маруни дівочої, вирощеної в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження використовували траву маруни дівочої, яку вирощували на наукових ділянках ботанічного саду НФаУ (Харків, 2019 р.). Після збору сировини (серпень) сушили, приводили у стандартний стан відповідно до загальних вимог належної практики культивування та збору лікарських рослин (GACP) [9].

Дослідження здійснювали хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973 (Agilent Technologies, USA). Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX із внутрішнім діаметром 0,25 мм і завдовжки 30 м. Швидкість газу носія (гелій) – 1,2 мл/хв. Температура вводу проби – 250 °С. Температура термостата – від 50 °С до 250 °С зі швидкістю зміни 4 °С/хв.

У віалі місткістю 2 мл відважували 50 мг (точна наважка) висушеної рослинної сировини та додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані), після чого доливали 1,0 мл метилоючого агента (14% ВСІЗ у метанолі, Supelco 3-3033). Одержану суміш витримували 8 год у герметично закритій віалі за температури 65 °С. Реакційну суміш зливали з осаду рослинного матеріалу і розчиняли в 1 мл води для хроматографії. Для екстрагування метилових ефірів жирних кислот використовували хлористий метилен. На підставі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару розглядали спектри, а також шляхом порівняння одержаних результатів із базами даних NIST05 і WILEY 2007 у сполученні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST. Кількісний вміст речовин розраховували методом нормалізації по відношенню площі піка компонента до суми площ всіх піків на хроматограмі [10].

Статистичне оброблення результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту N» із використанням програми «SPSS Statistics 26.0». Використовували непараметричний критерій Манна–Вітні, при порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [11].

Результати дослідження та обговорення

У зразках трави маруни дівочої було виявлено та ідентифіковано 35 карбонових кислот. Результати подано в таблиці. З них 21 кислота відноситься до насичених, 5 – до ненасичених і 9 – до ароматичних. Загальний вміст карбонових кислот у траві маруни дівочої становив 26,54 мг/г.

**Вміст органічних та жирних кислот у траві
T. parthenium (L.) Schultz Bip. ($n = 3, p \leq 0,05$)**

№ з/п	Назва кислоти	Час утримання, хв	Вміст \pm СВ, мг/г
1	Капронова кислота	4,43	0,050 \pm 0,007
2	Щавлева кислота	9,44	1,53 \pm 0,07
3	Малонова кислота	11,99	0,47 \pm 0,02
4	Фумарова кислота	12,47	0,29 \pm 0,01
5	Левулінова кислота	13,46	4,34 \pm 0,12
6	Бурштинова кислота	14,23	4,89 \pm 0,09
7	Бензойна кислота	16,57	0,50 \pm 0,03
8	Фенілоцтова кислота	17,57	0,161 \pm 0,008
9	Саліцилова кислота	18,19	0,312 \pm 0,011
10	Лауринова кислота	19,91	0,313 \pm 0,005
11	2-Окси-3-метилглутарова кислота	21,19	0,080 \pm 0,003
12	Яблучна кислота	21,94	0,93 \pm 0,04
13	Міристинова кислота	22,61	0,60 \pm 0,02
14	Пентадеканова кислота	24,82	0,172 \pm 0,012
15	Азелаїнова кислота	25,50	0,260 \pm 0,06
16	Пальмітинова кислота	26,25	2,15 \pm 0,08
17	Пальмітоолеїнова кислота	27,06	0,34 \pm 0,01
18	Гептадеканова кислота	28,14	0,061 \pm 0,007
19	Лимонна кислота	28,87	2,73 \pm 0,16
20	Стеаринова кислота	29,60	0,26 \pm 0,01
21	Олеїнова кислота	29,86	0,492 \pm 0,014
22	Лінолева кислота	30,61	1,71 \pm 0,09
23	Ліноленова кислота	31,65	1,07 \pm 0,02
24	Ванілінова кислота	32,08	0,30 \pm 0,01
25	2-Окиспальмітинова кислота	32,82	0,139 \pm 0,006
26	Арахінова кислота	32,98	0,260 \pm 0,007
27	<i>p</i> -Кумарова кислота	33,83	0,64 \pm 0,09
28	Хенейкозанова кислота	34,64	0,063 \pm 0,014
29	Бегенова кислота	35,84	0,23 \pm 0,02
30	Трикозанова кислота	36,73	0,211 \pm 0,008
31	<i>p</i> -Оксибензойна кислота	37,30	0,150 \pm 0,002
32	Бузкова кислота	37,36	0,13 \pm 0,01
33	Гентицинова кислота	37,89	0,091 \pm 0,001
34	Тетракозанова кислота	38,50	0,27 \pm 0,05
35	Ферулова кислота	39,92	0,37 \pm 0,04
Всього			26,54

Серед ідентифікованих сполук вміст насичених кислот був домінуючим і становив 77,3%. Вміст ненасичених кислот був меншим у 5,3 раза, ароматичних – у 9,7. У ряді насичених кислот переважали одноосновні – 46,9%, вміст двоосновних кислот був у 1,2 раза меншим (39,8%), а серед трьохосновних кислот ідентифіковано тільки лимонну кислоту, яка кількісно становила 13% серед усіх насичених кислот.

Серед визначених жирних та органічних кислот у траві маруни дівочої у найбільшій кількості спостерігались: бурштинова (4,89 мг/г), левулінова (4,34 мг/г), лимонна (2,73 мг/г), пальмітинова (2,15 мг/г), лінолева (1,71 мг/г), щавлева (1,53 мг/г) та ліноленова (1,07 мг/г) кислоти.

Вміст бурштинової кислоти, що виявляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію [12] становив 18%. Левулінова та лимонна кислоти, вміст яких становив 16% та 10% відповідно, за даними літератури мають виражену антимікробну дію [13].

Серед поліненасичених жирних кислот ідентифіковано дві сполуки – лінолева та ліноленова кислоти. Відносно їх вмісту, варто зазначити переваги сировини, заготовленої в Україні. Так, наприклад, серед омега-3 кислот у сировині нами ідентифіковано ліноленову кислоту, вміст якої становив 4,07%, що було у 2 рази більше, а ніж у сировині, заготовленій в Ірані (2,01%) [8]. Серед найбільш цінних із практичної точки зору омега-6 кислот у сировині визначено лінолеву кислоту, відсотковий вміст якої становив 6,42%, що було у 1,1 раза більше, ніж у сировині з Ірану (6,03%) [8].

Також слід зазначити достатньо високий вміст мононенасиченої олеїнової кислоти – 1,83%, на відміну від результатів закордонних досліджень (0,01%) [8]. Олеїнова кислота виявляє антиоксидантну дію, що підтверджується дослідженням у комплексній терапії герпес-вірусних захворювань у вагітних [14]. Останні дослідження свідчать про антипаразитарну активність олеїнової кислоти, спрямовану на *Acanthamoeba castellanii* – збудника гранульоматозного амєбного енцефаліту [15]. Отже, високий відсоток цієї кислоти у сировині розширює можливості практичного застосування лікарських засобів на основі ЛРС маруни дівочої.

Серед ароматичних кислот у траві маруни дівочої ідентифіковано: бензойну, фенілоцтову, саліцилову, ванілінову, *p*-оксибензойну, бузкову, ферулову, гентизинову та *p*-кумарову кислоти; домінуючі сполуки: *p*-кумарова (2,4%), бензойна (1,89%), ферулова (1,40%). Варто зазначити, що ароматичні кислоти мають особливо важливе фармакологічне значення, вони виявляють такі види активності як антирадикальну, антимікробну, протизапальну, імуномодулювальну, противірусну, гепатопротекторну, жовчогінну, антиаритмічну, гіпотензивну, антиагрегантну тощо [16, 17, 18].

Висновки

1. Вперше виконано хромато-мас-спектрометричне визначення якісного складу та кількісного вмісту органічних та жирних кислот у траві *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip., заготовленій в Україні.

2. За результатами досліджень ідентифіковано 35 карбонових кислот, з яких 21 кислота належить до насичених, 5 – до ненасичених і 9 – до ароматичних кислот.

3. Загальний вміст карбонових кислот становив 26,54 мг/г. Серед ідентифікованих сполук вміст насичених кислот становив 77,3%, ненасичених – 14,7%, ароматичних – 8%.

4. Серед насичених кислот домінуючими були бурштинова, левулінова, пальмітинова, щавлева та міристинова кислоти; серед ненасичених – лінолева, ліноленова та олеїнова; серед ароматичних – *p*-кумарова, бензойна та ферулова кислоти.

5. Одержані дані свідчать про різноманітний склад і багатий вміст органічних та жирних кислот у вітчизняній сировині та будуть використані під час створення лікарських рослинних засобів на основі трави маруни дівочої з протизапальною, антимікробною та анальгетичною активністю.

Список використаної літератури

1. Mousa H. A. Health Effects of Alkaline Diet and Water, Reduction of Digestive-tract Bacterial Load, and Earthing // *Altern Ther Health Med.* – 2016 – N 1. – P. 24–33.
2. Hayaloglu A. A., Demir N. Physicochemical characteristics, antioxidant activity, organic acid and sugar contents of 12 sweet cherry (*Prunus avium* L.) cultivars grown in Turkey // *J. Food Sci.* – 2015. – V. 80, N 3. – P. 564–570. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12781>
3. Carr A. C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function // *Nutrients.* – 2017. – V. 9, N 11. – P. 1211–1217. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
4. Mills E., O'Neill L. A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // *Trends Cell Biol.* – 2014. – V. 24, N 5. – P. 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.008>
5. Simopoulos A. P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity // *Nutrients.* – 2016. – V. 8, N 3. – P. 128–135. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>
6. Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Reviews.* – 2011. – N 5 (9). – P. 103–110. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0973-7847.79105>
7. Mohsenzadeh F., Chehregani A., Amiri H. Chemical composition, antibacterial activity and cytotoxicity of essential oils of *Tanacetum parthenium* in different developmental stages // *Pharm. Biol.* – 2011. – V. 49, Iss. 9. – P. 920–926. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.556650>
8. Rezaei F., Jamei R., Heidari R. Evaluation of the Phytochemical and Antioxidant Potential of Aerial Parts of Iranian *Tanacetum parthenium* // *Pharm. Sci.* – 2017. – V. 23, N 2. – P. 136–142. <https://doi.org/10.15171/PS.2017.20>
9. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants // *World Health Organization Geneva.* – 2003. – 72 p. <https://www.who.int/medicines/publications/traditional/gacp2004/en/>
10. Krivoruchko E., Kanaan H., SamoiloVA V., Ilyina T., Koshovyi O. Carboxylic acids from brown algae *Fucus vesiculosus* and *Padina pavonica* // *Ceska a Slovenska Farmacie.* – 2017. – V. 66, N 5. – P. 287–289.
11. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1110 с.
12. Zarubina I. V., Lukk M. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012. – V. 153, N 3. – P. 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
13. Hawkins S. G. Antimicrobial Activity of Cinnamic Acid, Citric Acid, Cinnamaldehyde, and Levulinic Acid Against Foodborne Pathogens / *University of Tennessee Honors Thesis Projects.* – 2014. – 10 p.
14. Луштіна Н. А. Антиокислителна активність олеїнової кислоти у вагітних з герпес-вірусною інфекцією // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2013. – № 1 (89). – С. 25–28.
15. Anwar A., Abdalla S. O., Aslam Z. et al. Oleic acid-conjugated silver nanoparticles as efficient antimicrobial agent against *Acanthamoeba castellanii* // *Parasitol. Res.* – 2019. – V. 118, N 7. – P. 2295–2304. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06329-3>
16. Adamczak A., Ozarowski M., Karpiński T. M. Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants // *J. Clin. Med.* – 2019. – V. 9, N 1. – P. 109–115. <https://doi.org/10.3390/jcm9010109>
17. Abbasi-Parizad P., De Nisi P., Adani F. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Crude Extracts of Raw and Fermented Tomato Pomace and Their Correlations with Aglycate-Polyphenols // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – V. 9, N 2. – P. 179–185. <https://doi.org/10.3390/antiox9020179>
18. Kronenberger T., Ferreira G. M., Ferreira de Souza A. D. et al. Design, synthesis and biological activity of novel substituted 3-benzoic acid derivatives as MtDHFR inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28, N 15. – 30 p. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115600>

References

1. Mousa H. A. Health Effects of Alkaline Diet and Water, Reduction of Digestive-tract Bacterial Load, and Earthing // *Altern Ther Health Med.* – 2016 – N 1. – P. 24–33.
2. Hayaloglu A. A., Demir N. Physicochemical characteristics, antioxidant activity, organic acid and sugar contents of 12 sweet cherry (*Prunus avium* L.) cultivars grown in Turkey // *J. Food Sci.* – 2015. – V. 80, N 3. – P. 564–570. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12781>
3. Carr A. C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function // *Nutrients.* – 2017. – V. 9, N 11. – P. 1211–1217. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
4. Mills E., O'Neill L. A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // *Trends Cell Biol.* – 2014. – V. 24, N 5. – P. 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.008>
5. Simopoulos A. P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity // *Nutrients.* – 2016. – V. 8, N 3. – P. 128–135. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>
6. Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Reviews.* – 2011. – N 5 (9). – P. 103–110. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0973-7847.79105>
7. Mohsenzadeh F., Chehregani A., Amiri H. Chemical composition, antibacterial activity and cytotoxicity of essential oils of *Tanacetum parthenium* in different developmental stages // *Pharm. Biol.* – 2011. – V. 49, Iss. 9. – P. 920–926. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.556650>

8. Rezaei F., Jamei R., Heidari R. Evaluation of the Phytochemical and Antioxidant Potential of Aerial Parts of Iranian *Tanacetum parthenium* // *Pharm. Sci.* – 2017. – V. 23, N 2. – P. 136–142. <https://doi.org/10.15171/PS.2017.20>
9. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants // World Health Organization Geneva. – 2003. – 72 p. <https://www.who.int/medicines/publications/traditional/gacp2004/en/>
10. Krivoruchko E., Kanaan H., SamoiloVA V., Ilyina T., Koshovyi O. Carboxylic acids from brown algae *Fucus vesiculosus* and *Padina pavonica* // *Ceska a Slovenska Farmacie.* – 2017. – V. 66, N 5. – P. 287–289.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2015. – T. 1. – 1110 s.
12. Zarubina I. V., Lukk M. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothioli succinate-containing antihypoxants // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012. – V. 153, N 3. – P. 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
13. Hawkins S. G. Antimicrobial Activity of Cinnamic Acid, Citric Acid, Cinnamaldehyde, and Levulinic Acid Against Foodborne Pathogens / University of Tennessee Honors Thesis Projects. – 2014. – 10 p.
14. Ishutina N. A. Antyoksylytelnaia aktyvnost oleyonovoi kysloty u beremennyykh s herpes-vyrusnoi ynfektsyyei // *Biulletn VSNTs SO RAMN.* – 2013. – № 1 (89). – S. 25–28.
15. Anwar A., Abdalla S. O., Aslam Z. et al. Oleic acid-conjugated silver nanoparticles as efficient antiamebic agent against *Acanthamoeba castellanii* // *Parasitol. Res.* – 2019. – V. 118, N 7. – P. 2295–2304. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06329-3>
16. Adamczak A., Ożarowski M., Karpiński T. M. Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants // *J. Clin. Med.* – 2019. – V. 9, N 1. – P. 109–115. <https://doi.org/10.3390/jcm9010109>
17. Abbasi-Parizad P., De Nisi P., Adani F. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Crude Extracts of Raw and Fermented Tomato Pomace and Their Correlations with Aglycate-Polyphenols // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – V. 9, N 2. – P. 179–185. <https://doi.org/10.3390/antiox9020179>
18. Kronenberger T., Ferreira G. M., Ferreira de Souza A. D. et al. Design, synthesis and biological activity of novel substituted 3-benzoic acid derivatives as MtDHFR inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28, N 15. – 30 p. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115600>

Надійшла до редакції 16 серпня 2020 р.
Прийнято до друку 26 серпня 2020 р.

К. Р. Гордей (<http://orcid.org/0000-0001-8954-9435>),
Т. М. Гонтова (<http://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ (*TANACETUM PARTHENIUM* (L.) SCHULTZ VIP.)

Ключові слова: маруна дівоча, Айстрові, жирні кислоти, органічні кислоти, хромато-мас-спектрометрія А Н О Т А Ц І Я

В останні роки рослинні лікарські засоби стають все більш популярними для терапії багатьох захворювань, адже чинять комплексний та багатофакторний вплив на організм. Жирні та органічні кислоти є важливими групами біологічно активних речовин для поліпшення багатьох патологічних станів людини. Маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.) є перспективним джерелом біологічно активних речовин із багаторічним успіхом використання у медицині та недостатньо вивченим хімічним складом. Одним із напрямів нашого комплексного дослідження маруни дівочої, вирощеної в Україні, є аналіз жирних та органічних кислот у сировині.

Метою було дослідження якісного складу та кількісного вмісту жирних та органічних кислот у траві маруни дівочої, вирощеної в Україні.

Для дослідження використовували траву маруни дівочої, яку вирощували на наукових ділянках ботанічного саду НФаУ (2019 р.). Дослідження здійснювали хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890N із мас-спектрометричним детектором 5973.

У зразках трави маруни дівочої було виявлено та ідентифіковано 35 карбонових кислот. Із них 21 кислота належить до насичених, 5 – до ненасичених і 9 – до ароматичних. Загальний вміст карбонових кислот у траві маруни дівочої становив 26,54 мг/г. Серед визначених жирних та органічних кислот у траві маруни дівочої у найбільшій кількості спостерігалися бурштинова (4,89 мг/г), леулінова (4,34 мг/г), лимонна (2,73 мг/г), пальмітинова (2,15 мг/г), лінолева (1,71 мг/г), шавлева (1,53 мг/г) та ліноленова (1,07 мг/г) кислоти. Серед ароматичних кислот у траві маруни дівочої домінуючими сполуками були *p*-кумарова (2,4%), бензойна (1,89%) та ферулова (1,40%).

Вперше проведено хромато-мас-спектрометричне визначення якісного складу та кількісного вмісту органічних та жирних кислот у траві *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip., заготовленій в Україні. Одержані дані свідчать про різноманітний склад і багатий вміст кислот у вітчизняній сировині та будуть використані під час створення лікарського рослинного засобу на основі трави маруни дівочої.

К. Р. Гордей (<http://orcid.org/0000-0001-8954-9435>),

Т. Н. Гонтова (<http://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЖИРНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ТРАВЫ ПИЖМЫ ДЕВИЧЬЕЙ (*TANACETUM PARTHENIUM* (L.) SCHULTZ BIP.)

Ключевые слова: пижма девичья, Астровые, жирные кислоты, органические кислоты, хромато-масс-спектрометрия

А Н Н О Т А Ц И Я

В последние годы растительные лекарственные средства становятся все более популярными для терапии многих заболеваний, поскольку оказывают комплексное и многофакторное влияние на организм. Жирные и органические кислоты являются важными группами биологически активных веществ для улучшения многих патологических состояний человека. Пижма девичья (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.) является перспективным источником биологически активных веществ с многолетним успехом применения в медицине и недостаточно изученным химическим составом. Одним из направлений нашего комплексного исследования пижмы девичьей, выращенной в Украине, является анализ жирных и органических кислот в сырье.

Целью было исследование качественного состава и количественного содержания жирных и органических кислот в траве пижмы девичьей, выращенной в Украине.

Для исследования использовали траву пижмы девичьей, которую выращивали на научных участках ботанического сада НФаУ (2019 г.). Исследования проводили хромато-масс-спектрометрическим методом на хроматографе Agilent Technologies 6890N с масс-спектрометрическим детектором 5973.

В образцах травы пижмы девичьей было обнаружено и идентифицировано 35 карбоновых кислот. Из них 21 кислота относится к насыщенным, 5 – к ненасыщенным и 9 – к ароматическим. Общее содержание карбоновых кислот в траве пижмы девичьей составило 26,54 мг/г. Среди идентифицированных жирных и органических кислот в траве пижмы девичьей в наибольшем количестве наблюдались янтарная (4,89 мг/г), левулиновая (4,34 мг/г), лимонная (2,73 мг/г), пальмитиновая (2,15 мг/г), линолевая (1,71 мг/г), щавелевая (1,53 мг/г) и линоленовая (1,07 мг/г) кислоты. Среди ароматических кислот в траве пижмы девичьей доминирующими соединениями были *p*-кумаровая (2,4%), бензойная (1,89%) и феруловая (1,40%).

Впервые проведено хромато-масс-спектрометрическое определение качественного состава и количественного содержания органических и жирных кислот в траве *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip., заготовленной в Украине. Полученные данные свидетельствуют о разнообразном составе и богатом содержании кислот в отечественном сырье и будут использованы при создании лекарственного растительного средства на основе травы пижмы девичьей.

K. R. Hordiei (<http://orcid.org/0000-0001-8954-9435>),

T. M. Gontova (<http://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY ON THE COMPOSITION OF FATTY AND ORGANIC ACIDS OF THE FEVERFEW HERB (*TANACETUM PARTHENIUM* (L.) SCHULTZ BIP.)

Key words: feverfew, *Asteraceae*, fatty acids, organic acids, chromat-mass spectrometry

A B S T R A C T

In recent years, herbal medicines have become increasingly popular for the treatment of many diseases because they have a complex and multifactorial influence on the body. Fatty and organic acids are important groups of biologically active substances for the improvement of many pathological human's conditions. Feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.) is a promising source of biologically active substances with many years of success in medicine and insufficiently studied chemical composition. The analysis of fatty and organic acids is one of the directions of our comprehensive study of the feverfew herb grown in Ukraine.

The aim of the work was to conduct a study of the qualitative composition and quantitative content of fatty and organic acids in the feverfew herb grown in Ukraine.

For the study, we used the feverfew herb, which was grown in the scientific fields of the Botanical Garden of the National University of Ukraine (2019). The studies were carried out by a gas chromatography-mass spectrometric method on an Agilent Technologies 6890N chromatograph with a 5973 mass spectrometric detector.

35 carboxylic acids were found and identified in the samples. Among them 21 acids are saturated, 5 are unsaturated and 9 are aromatic. The total content of carboxylic acids in feverfew herb was 26.54 mg/g. Among the identified fatty and organic acids in the feverfew herb the greatest amount of the following acids was observed: succinic (4.89 mg/g), levulinic (4.34 mg/g), citric (2.73 mg/g), palmitic (2.15 mg/g), linoleic (1.71 mg/g), oxalic (1.53 mg/g) and linolenic (1.07 mg/g) acids. Among the aromatic acids in the feverfew herb the dominant compounds were *p*-coumaric (2.4%), benzoic (1.89%) and ferulic (1.40%).

For the first time, a chromatography-mass spectrometric determination of the qualitative composition and quantitative content of organic and fatty acids in feverfew herb collected in Ukraine was carried out. The data obtained indicate a varied composition and rich content of acids in domestic raw materials and will be used to create medicines based on the feverfew herb.

Електронна адреса для листування з авторами: 95karisha95@gmail.com

(Гордей К. Р.)

РОЗРОБЛЕННЯ УНІФІКОВАНИХ ВЕТШХ МЕТОДИК ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У НАСТОЙКАХ**Ключові слова:** настойка, високоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), ідентифікація, флавоноїди, фенілпропаноїдиК. О. KHOHLLOVA (<http://orcid.org/0000-0002-7151-6763>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***DEVELOPMENT OF HARMONIZED HPTLC METHODS FOR DETERMINATION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS OF TINCTURES****Key words:** tincture, high-performance thin-layer chromatography (HPTLC), identification, flavonoids, phenylpropanoids

Традиційною і широко розповсюдженою рідкою лікарською формою для фармацевтичного ринку України є настойки, виготовлені з лікарської рослинної сировини (ЛРС) [1]. Пропозиції лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) у формі настоек надходять від 14 різних вітчизняних виробників у кількості 21 найменування [1], із них окремі монографії Державної фармакопеї України (ДФУ) наявні тільки для 6 найменувань, для 11 найменувань – наявні монографії на вихідну сировину, для 4 найменувань – відсутні монографії як на настойки, так і на вихідну сировину [2].

Згідно з ДФУ чи методами контролю якості (МКЯ) на ЛРЗ, у разі стандартизації більшості настоек контролюють наявність і/чи вміст поліфенольних сполук, таких як флавоноїди і фенілпропаноїди, та терпеноїдів, таких як ефірні олії, три-терпеноїди, сесквітерпени та ін. [2]. Відомо, що фенілпропаноїди (похідні гідроксикоричних кислот) та флавоноїди відповідають за широкий спектр фармакологічної дії [3, 4].

Зазвичай, ідентифікацію флавоноїдів і фенілпропаноїдів здійснюють одночасно. Для цього Європейська фармакопея (ЄФ) і ДФУ застосовують уніфіковані рухомі фази на речовини флавоноїдної природи [2, 5]. Однак, у разі ідентифікації поліфенольних речовин різних рослин застосовують різні умови хроматографування: рухомі фази, проявники, режими виявлення та ін., що унеможлиблює виконання паралельного аналізу декількох засобів одночасно, а систематичні хроматографічні дослідження різних настоек в однакових умовах відсутні. До того ж, класичний метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) переважно застосовують для паралельного аналізу невеликої кількості зразків, у той час як у разі нанесення зразків на пластину для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) із розміром частинок 2–10 мкм за стандартизованою процедурою ВЕТШХ [2, 5] є можливість здійснювати аналіз до 15 зразків паралельно, а одержані результати є відтворюваними. Зважаючи на природу екстрагенту настоек – спирто-водні розчини різної концентрації, визначення флавоноїдних сполук і фенілпропаноїдів є цікавим і для тих настоек, вихідна ЛРС якої стандартизується і за іншими класами біологічно-активних речовин (БАР).

Метою роботи було визначення і порівняння хроматографічних знімків і профілей ВЕТШХ флавоноїдів і фенілпропаноїдів 10 настоек вітчизняного виробництва в уніфікованих рухомих фазах, виокремлення маркерних зон кожної настойки, визначення придатності використання заданих хроматографічних умов для стандартизації та можливості виконання в цих умовах паралельного контролю якості декількох різних настоек.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було виконано на базі 2 лабораторій (САМАГ, Мутенц, Швейцарія і Навчально-наукового тренінгового центру хіміко-технологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННЦХТД ННПФ) НФаУ) із використанням системи ВЕТШХ для рослинних засобів виробництва САМАГ, Швейцарія. Обробка даних була забезпечена з використанням ПЗ Vision CATS 2.5 (САМАГ, Швейцарія).

В аналіз було включено 10 широко розповсюджених настоек із фармацевтичного ринку України, а саме: Настойка глоду (ТОВ «Тернофарм», сер. 110910, сер. 90910); Настойка м'яти перцевої (ПРАТ ФФ «Віола», сер. 040619, сер. 080919); Настойка шавлії (ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», сер. 10719, сер. 10319); Настойка пустирника (ПРАТ «ФІТОФАРМ», сер. 90319, сер. 160719); Настойка календули (ПРАТ «ФІТОФАРМ», сер. 190519, ПРАТ ФФ «Віола», сер. 120319); Настойка софори японської (ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», сер. 10419, ПРАТ «ФІТОФАРМ», сер. 20818); Настойка ехінацеї пурпурової (ПРАТ ФФ «Віола», сер. 060919, ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», сер. 10219); Настойка валеріани (ПРАТ «ФІТОФАРМ», сер. 250819, сер. 100319); Настойка півонії (ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», сер. 10819, ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», сер. 10519); Настойка евкалипта (ПРАТ ФФ «Віола», сер. 050919, сер. 020219).

Були застосовувані різні стандартні зразки (СЗ): рутин (USP, сер. Н1146), гіперозид (USP, сер. 33520F), кислота розмаринова (USP, сер. F0M076), кислота кофейна (ТСІ, сер. С0002), кислота хлорогенова (EDQM, A0290470).

Методика

Підготовка проби: ступінь розведення настоек, що відповідає 100 мг/мл вихідної сировини ЛРЗ. Об'єм нанесення було підібрано індивідуально для кожної настоек.

Розчини порівняння: 0,5 мг/мл СЗ рутину у метанолі Р, 0,2 мг/мл СЗ кислоти розмаринової у метанолі Р. Додатково було застосовувано розчини інших стандартних зразків, специфічних для різних настоек.

Умови хроматографування:

Стационарна фаза – ВЕТШХ Si 60 F₂₅₄.

Рухома фаза А – етилацетат Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р (8:1:1).

Рухома фаза Б – етилацетат Р, метилетилкетон Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р (5:3:1:1).

Рухома фаза В – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, кислота оцтова Р, вода Р (100:11:11:27).

Відстань для хроматографування – 70 мм (від нижнього краю пластинки).

Насичення – 20 хв із фільтрувальним папером.

Температура, відносна вологість – 22 ± 5 °С, 33%.

Дериватизація – нагрівання при 100 °С упродовж 3 хв, занурення теплої пластинки у Реагент 1 (5 мг/мл аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в етилацетаті Р). За потреби занурення пластинки у Реагент 2 (50 мг/мл макроголу 400 в дихлорметані Р).

Виявлення – до проявлення реагентом – 254 нм, 366 нм; після проявлення реагентом – 366 нм, біле світло.

Результати дослідження та обговорення

Для паралельного аналізу 10 різних настоек за флавоноїдами і фенілпропаноїдами методом ВЕТШХ, нами було відібрано три уніфіковані рухомі фази, що застосовують при ТШХ-ідентифікації речовин флавоноїдної природи у фармакопейному аналізі різних рослин; у тому числі, для обраних об'єктів дослідження, їх вихідної

сировини чи споріднених об'єктів (інша частина чи інша лікарська форма вихідної сировини). Так, рухому фазу А – етилацетат Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р (8:1:1) – застосовують у монографіях ДФУ і/чи ЄФ на квітки нагідок і настойку нагідок^N, квітки софори і бутони софори; рухому фазу Б – етилацетат Р, метилетилкетон Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р (5:3:1:1) – у монографіях на плоди глоду, квітки та листя глоду, сухий і рідкий екстракт глоду, корені ехінацеї пурпурової (ЄФ), траву ехінацеї пурпурової; рухому фазу В – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, кислота оцтова Р, вода Р (100:11:11:27) – у монографіях на м'яти перцевої листя, м'яти перцевої екстракт сухий [2, 6]. Для кожної досліджуваної настойки нами було експериментально визначено і порівняно хроматографічні відбитки ВЕТШХ (знімки і профілі піків знімків) флавоноїдів і фенілпропаноїдів, одержаних у різних уніфікованих рухомих фазах (рис. 1–10). Одержані результати дали змогу зробити висновок про те:

- чи є суттєва різниця у розділенні БАР у разі використання різних рухомих фаз;
- чи в уніфікованих умовах можуть бути виявлені хімічні маркери, що зазвичай використовують для стандартизації того чи іншого об'єкту в різних/специфічних умовах та ін.;
- чи може одна з порівняних рухомих фаз бути замінена на іншу, наприклад у разі відсутності того чи іншого реагенту;
- чи мають різні настойки характеристичні відбитки в тих самих умовах і чи може бути проведений аналіз декількох різних об'єктів паралельно на одній пластинці.

Результати, одержані для кожної з настоек обговорені нижче. Слід зазначити, що одержані результати описують хроматографічні відбитки ВЕТШХ тільки зразків, що були залучені в аналіз. Використання результатів для встановлення критеріїв якості у разі контролю якості настоек можливо лише після виконання валідаційних досліджень із залученням великої кількості зразків.

Порівнюючи режими виявлення, після проявлення при 366 нм на хроматограмах настоек виявляються як зони флавоноїдів (мають жовто-оранжеву флуоресценцію), так і зони фенілпропаноїдів (мають блакитну флуоресценцію), тоді як при 366 нм до виявлення виявляються блакитні зони фенілпропаноїдів; при 254 нм до виявлення на зеленому фоні можна побачити темні зони поглинання різної інтенсивності, що відповідають флавоноїдам; при білому світлі зони, притаманні флавоноїдам, виявляються жовтим кольором.

Настойка глоду. Зазвичай настойку глоду виготовляють із сухих плодів фармакопейних видів глоду (*Crataegus* spp.) у співвідношенні – 1:10, як екстрагент використовують 70%-й етанол. Пропозиції надходять від 14 вітчизняних виробників [1]. Окрема монографія ДФУ на настойку глоду відсутня, наявна монографія ДФУ на сировину глоду (плоди глоду, листя та квітки глоду), рідкий і сухий екстракт листя та квіток глоду. Стандартизацію плодів глоду – вихідної сировини настойки, проводять за флавоноїдами і гідроксикоричними кислотами (ідентифікація, ТШХ) та за сумою проціанідинів чи сумою флавоноїдів (кількісне визначення, спектрофотометрія (СФ)) [2, 5]. Стандартизація настойки згідно з МКЯ може відбуватися за якісною реакцією на антоціани та лейкоантоціани, флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ), за сумою флавоноїдів (кількісне визначення, СФ).

Відомо, що в монографіях ЄФ/ДФУ на квітки та листя глоду, а також на плоди глоду застосовують рухому фазу Б. Наші попередні дослідження різних фармакопейних і нефармакопейних видів сировини глоду і настойки глоду також було виконано у цій рухомій фазі. Однак, нещодавно, до включення у монографію на плоди глоду Європейської фармакопеї було запропоновано рухому фазу А, тоді як у монографіях на листя та квітки глоду зміни рухомої фази не відбулися.

Нами було порівняно ВЕТШХ хроматограми та профілі піків хроматограм настійки глуду у 3 уніфікованих рухомих фазах (рис. 1).

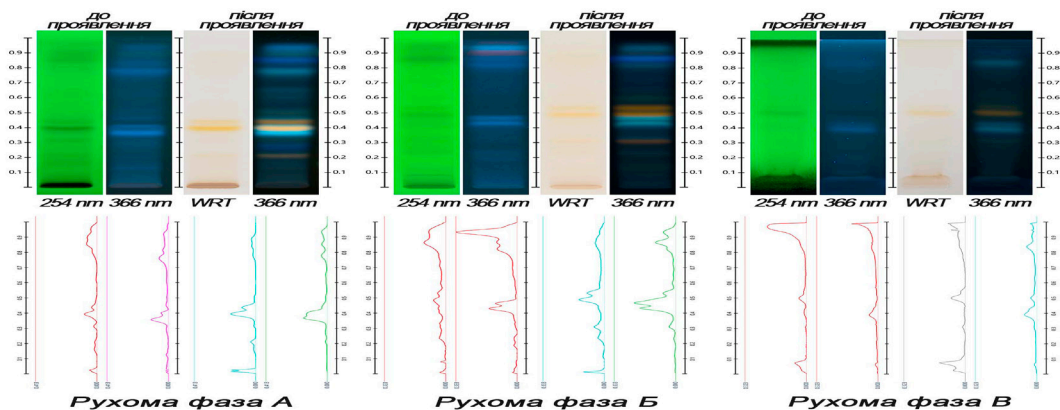


Рис. 1. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настійки глуду
 Специфічні маркери: рутин, гіперозид, кислота хлорогенова

Як ми бачимо з рис. 1, найбільш чітке розділення флавоноїдних сполук і фенілпропаноїдів настійки глуду спостерігається у рухомій фазі Б, де у середній частині пластинки ми можемо побачити 4 зони: дві зони блакитної флуоресценції (із них нижня зона відповідає кислоті хлорогеновій) і дві зони оранжевої флуоресценції (із них нижня зона відповідає гіперозиду), тоді як у рухомих фазах А і В відповідні зони повністю не розділилися. При цьому у рухомій фазі А зони блакитної флуоресценції у верхній частині пластинки розділилися краще, ніж у рухомій фазі Б. Так, після дериватизації при 366 нм виявляються 3 чіткі зони блакитної флуоресценції; крім того, між зонами, що відповідають рутину і кислоті хлорогеновій виявилася додаткова синя зона, що відсутня в результатах, одержаних у рухомих фазах А і В. Також у рухомій фазі Б спостерігається краще розділення профілів піків настійки.

Настійка м'яти перцевої. На сьогодні на фармацевтичному ринку України наявні настійки м'яти від двох вітчизняних виробників різних складів. Згідно зі складом 1, настійку м'яти виготовляють із сухого листа м'яти перцевої (*Mentha piperita*) у співвідношенні (1:20) і екстрагенту 90%-го етанолу; до настійки м'яти складу 2 додано ще й олію м'яти [1]. Монографія ДФУ на настійку – відсутня, наявна лише монографія ДФУ/ЄФ на вихідну сировину (листя) та на сухий екстракт листя м'яти перцевої. Стандартизація листя м'яти за ДФУ/ЄФ відбувається за флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ) і ефірними оліями (кількісне визначення ефірних олій методом перегонки з водяним паром), стандартизація сухого екстракту листя м'яти проходить за флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ) та кислотою розмариновою (кількісне визначення, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)). Згідно з ДФУ/ЄФ, для ідентифікації і листя і сухого екстракту пропонують рухому фазу В із невеликими змінами у складі – оцтова кислота Р, мурашина кислота безводна Р, вода Р, етил-ацетат Р (7:7:18:68) [2]. У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що для ідентифікації ЛРС родини *Lamiaceae*, у тому числі сировини м'яти, шавлії і собачої кропиви, найбільш придатною є рухома фаза А, оскільки у цих умовах розділяються різні фенілпропаноїди, такі як кислота розмаринова і кислота кофеїна [7].

Порівняння хроматограм ВЕТШХ і їх профілів піків для настійки м'яти перцевої, одержаних у 3 уніфікованих рухомих фазах на речовини флавоноїдної природи (рис. 2) виявило, що в усіх трьох рухомих фазах після проявлення при 366 нм у нижній частині пластини виявляється пара зон: нижня із оранжевою флуоресценцією

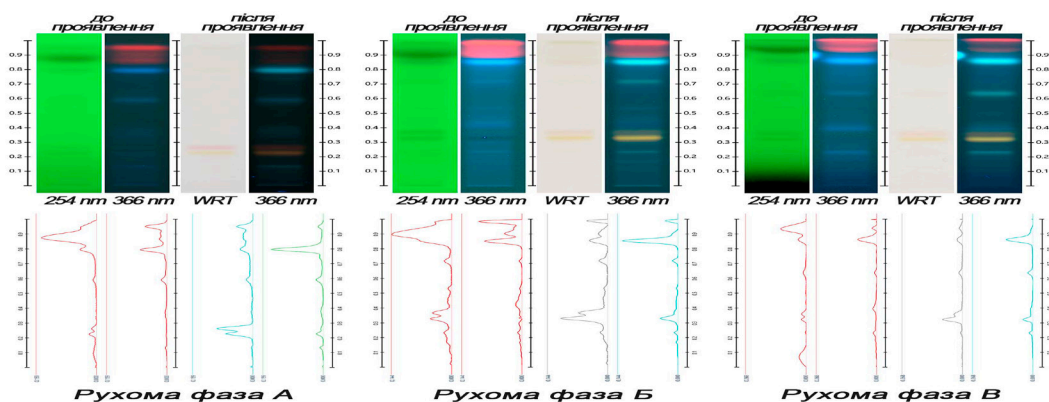


Рис. 2. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки м'яти перцевої

Специфічні маркери: рутин, неоеріоцитрин, еріоцитрин, кислота розмаринова

(відповідає рутину), над нею розміщується червона зона (відповідає неоеріоцитрину і еріоцитрину), у верхній частині пластинки близько фінішу виявляється зона блакитної флуоресценції (відповідає кислоті розмариновій), нижче неї розміщується ще одна блакитна зона з меншою інтенсивністю. На профілі знімків піків хроматограм, піки, відповідні рутину і неоеріоцитрину/еріоцитрину, найкраще виявляються після проявлення при білому світлі, характерний пік кислоти розмаринової виявляється до і після проявлення при 366 нм. Таким чином, оскільки суттєвих змін у розділенні речовин, характерних для настойки м'яти перцевої, не було, для ідентифікації можна застосовувати всі 3 досліджувані фази, однак, перевагу має рухома фаза А, оскільки є більш інформативною для виявлення різних фенілпропаноїдів.

Настойка шавлії. Настойку шавлії виготовляють із сухого листа шавлії лікарської (*Salvia officinalis*) у співвідношенні (1:5) із використанням як екстрагента 70%-го етанолу. На сьогодні настойку шавлії виготовляє 1 вітчизняний виробник [1]. У ДФУ наявна монографія на настойку шавлії і її вихідну сировину – листя шавлії лікарської. Згідно з ДФУ, стандартизація настойки шавлії і листя шавлії лікарської відбувається за ефірними оліями (ідентифікація, ТШХ) і вмістом ефірних олій (кількісне визначення, перегонка з водяним паром). Відомо, що листя шавлії лікарської містить флавоноїди і фенілпропаноїди, а прийнятне розділення спостерігається у рухомій фазі А [7].

Нами проведено аналіз ВЕТШХ настойки шавлії у 3 уніфікованих рухомих фазах на речовини флавоноїдної природи (рис. 3).

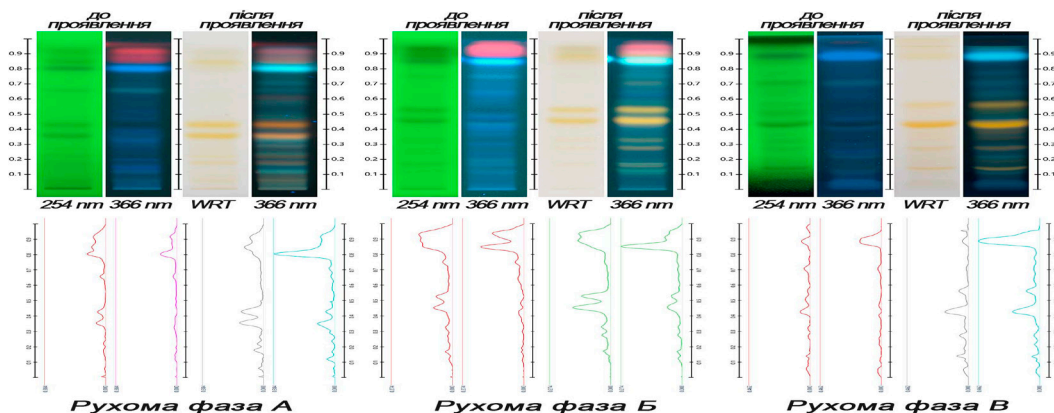


Рис. 3. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки шавлії

Специфічні маркерні зони: лутеолін-7-глікозид, кислота розмаринова

Як ми бачимо з рис. 3, усі 3 рухомі фази придатні для розділення флавоноїдних сполук настойки шавлії – при 366 нм після дериватизації на хроматограмі виявляються 2 жовто-оранжеві зони у середній частині пластини (флавоноїди, одна з зон, ймовірно, лютеолін-7-глікозид) і одна блакитна зона у верхній частині пластини (кислота розмаринова). Піки характерної пари оранжевих зон краще за все виявляються після виявлення у білому світлі; пік, що відповідає кислоті розмариновій, до і після проявлення – при 366 нм. З огляду на можливість розділення кислоти розмаринової з іншими фенілпропаноїдами, для ідентифікації настойки шавлії перевагу можна віддати рухомій фазі А.

Настойка пустирника (собачої кропиви). Виготовляють із сухої трави собачої кропиви звичайної (*Leonurus cardiaca*), собачої кропиви п'ятилопатевої (*L. quinquelobatus*) або їх суміші у співвідношенні (1:5) з екстрагентом 70%-м етанолом. На фармацевтичний ринок надходять пропозиції від 8 виробників [1]. Наявна монографія ДФУ на настойку собачої кропиви, а також національна та гармонізована монографія ДФУ/ЄФ на траву собачої кропиви. Згідно з ДФУ, стандартизація настойки собачої кропиви і трави відбувається за іридоїдами і флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ) і сумою флавоноїдів (кількісне визначення, СФ). Ідентифікацію виконують у рухомій фазі – оцтова кислота льодяна Р, вода Р, етилацетат Р (20:20:60), що має близький склад до рухомої фази А [2]. У наших попередніх дослідженнях для ідентифікації настойки собачої кропиви у складі екстемпорального розчину було використано рухому фазу Б.

Як видно з рис. 4, хроматографічні відбитки настойки собачої кропиви подібні у рухомих фазах Б і В і відрізняються у рухомій фазі А.

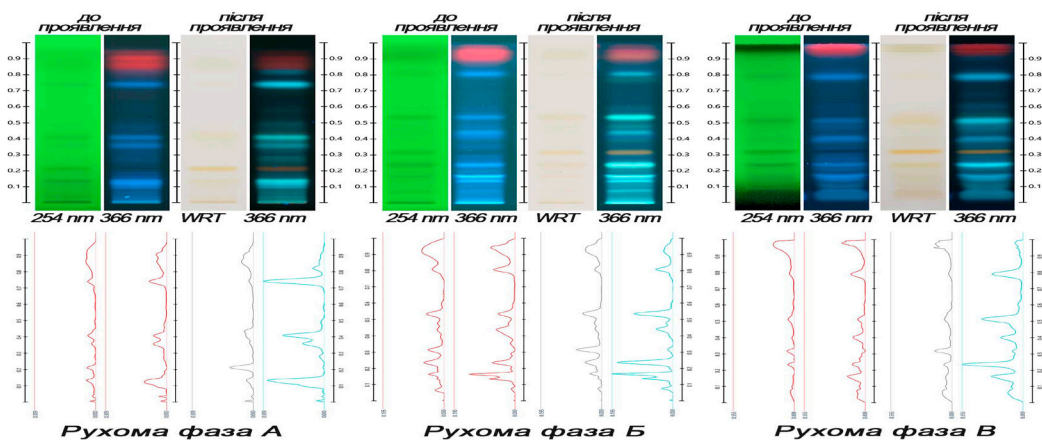


Рис. 4. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки пустирника (собачої кропиви)
Специфічні маркери: рутин, кислота хлорогенова

Так, у всіх рухомих фазах після проявлення при 366 нм у нижній третині пластини виявляється оранжева зона, що флуоресцює, яка відповідає рутину, нижче цієї зони у рухомій фазі А виявляється одна блакитна флуоресціююча зона, у рухомих фазах Б і В – 2 блакитних флуоресціюючі зони; вище оранжевої флуоресціюючої зони, що відповідає рутину, у рухомій фазі А виявляються 4 чітко розділених блакитних флуоресціюючих зони, у рухомих фазах Б і В виявляються лише 3 розділені блакитні флуоресціюючі зони. Піки блакитних зон, що притаманні фенілпропаноїдам, отриманих з хроматограм, краще виявляються до і після проявлення при 366 нм; піки зон, що відповідають флавоноїдам – у білому світлі після проявлення.

Настойка календули (нагідок). Виготовляють із сухих квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis*) і екстрагенту – етанолу 70%-го у співвідношенні (1:10). Пропозиції надходять від 9 вітчизняних виробників [1]. У ДФУ наявні окремі монографії на настойку нагідок і квітки нагідок. Згідно з ДФУ, стандартизація настойки відбувається за флавоноїдами і гідроксикоричними кислотами (ідентифікація, ТШХ), три-терпеновими сапонінами – календулозидами (ідентифікація, ТШХ), сумою флавоноїдів (кількісне визначення, СФ). Для ідентифікації використовують рухому фазу А [2]. У наших попередніх дослідженнях було розроблено і валідовано методики ТШХ для настойки нагідоку рухомій фазі – бутанол Р, кислота оцтова льодяна Р, вода Р (4:1:2) і екстемпоральної мазі, що містить настойку нагідок, у рухомій фазі В.

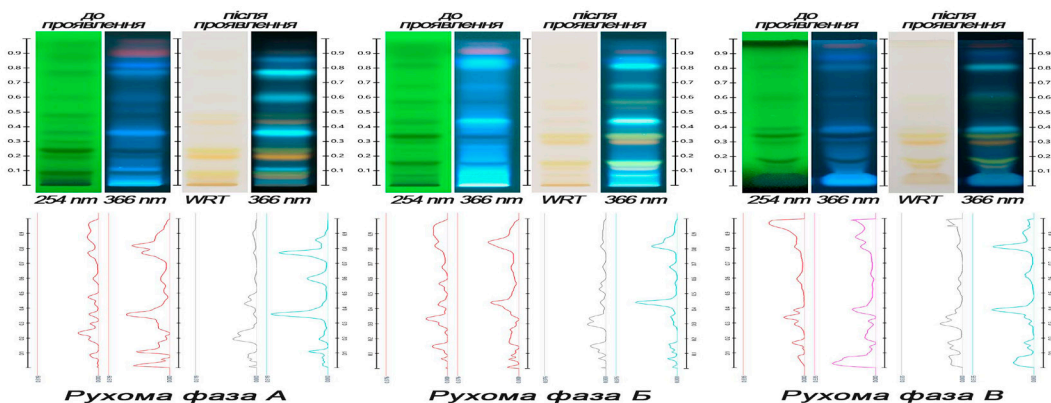


Рис. 5. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки календули (нагідок)
 Специфічні маркери: рутин, ізорамнетин-3-О-рутинозид

Порівняння ВЕТШХ хроматограм та профілей піків хроматограм настойки нагідок, одержаних у 3 уніфікованих рухомих фазах на речовини флавоноїдної природи, після проявлення при 366 нм (рис. 5) виявило, що у рухомих фазах А і Б розділюється 11 речовин, тоді як у рухомій фазі В частина речовин у верхній половині пластини коелюють. При цьому, у рухомій фазі В у нижній частині пластини спостерігається чітке розділення трьох зон, специфічних для нагідок: зона оранжевої флуоресценції (відповідає за розміщенням рутину), зона зеленої флуоресценції (відповідає ізорамнетин-3-О-рутинозиду), зона блакитної флуоресценції (відповідає кислоті хлорогеновій); у рухомих фазах А і Б оранжева і зелена флуоресціюючі зони, що відповідають рутину і ізорамнетин-3-О-рутинозиду, розділюються трохи гірше, але на профілі піків зі зображення при білому світлі чітко можна побачити 2 піки цих сполук. Рухома фаза А має перевагу перед рухомою фазою Б у розділенні зон блакитної флуоресценції у верхній частині пластинки та чіткості виявлення пари зон оранжевої і зеленої флуоресценції, розміщених над зоною, що відповідає кислоті хлорогеновій. У цілому, за кількістю, чіткістю розділення і за діапазоном розміщення розділених зон настойки нагідок, рухомі фази А і Б мають перевагу над рухомою фазою В. Однак, залежно від мети аналізу, рухома фаза В може мати перевагу над рухомими фазами А і Б.

Настойка софори японської. Виготовляють із сухих плодів софори японської (*Sophorae japonicae*) у співвідношенні (1:2) з екстрагентом етанолом 48%-м. На фармацевтичному ринку України представлено настойку софори японської від трьох вітчизняних виробників [1]. У ДФУ відсутні монографії на настойку софори і на її вихідну сировину – плоди софори. Наявні споріднені монографії ЄФ/ДФУ на бут-

ни софори і квітки софори, згідно з якими стандартизація і квіток і бутонів софори відбувається за флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ), сумою флавоноїдів (кількісне визначення, СФ), кількісним вмістом рутину (кількісне визначення, ВЕРХ). Для ідентифікації використовують рухому фазу А [2]. Згідно з відомими МКЯ на настойку софори, стандартизація відбувається за фенольними сполуками і флавоноїдами (якісні реакції), флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ) і сумою флавоноїдів (кількісне визначення, СФ); при ідентифікації ТШХ використовують рухому фазу складу: етилацетат Р, кислота оцтова льодяна Р, вода Р (3:1:1).

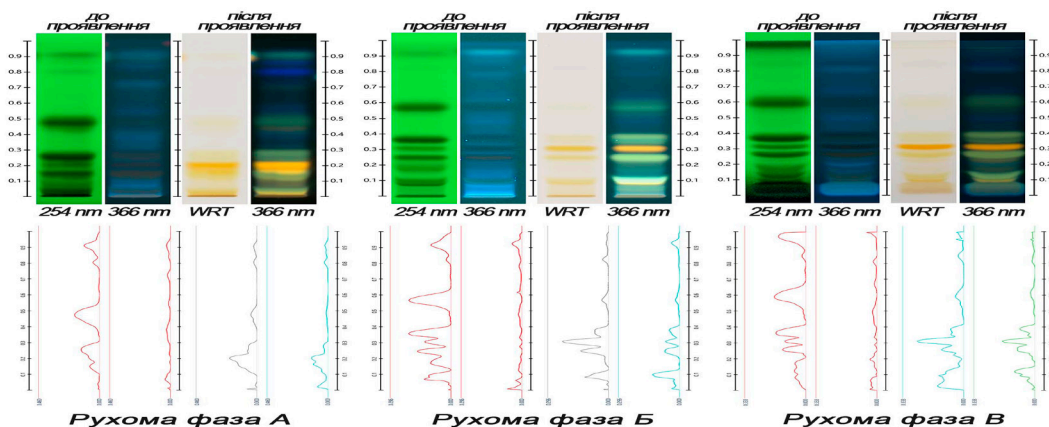


Рис. 6. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки софори японської
Специфічні маркери: рутин

Порівняння ВЕТШХ хроматограм та профілей піків хроматограм настойки софори, одержаних у 3 уніфікованих рухомих фазах на речовини флавоноїдної природи після проявлення при 366 нм (рис. 6) виявило, що краще розділення сполук спостерігалось у рухомих фазах Б і В, де характеристичний відбиток (дві інтенсивні зелені флуоресцюючі зони, розміщені нижче оранжевої флуоресцюючої зони, що відповідає рутину, і одна інтенсивна зелена зона розміщена вище неї) розмістилися у діапазоні до $R_F \approx 0,4$, тоді як у рухомій фазі А цей характеристичний відбиток розмістився у діапазоні до $R_F \approx 0,3$, що зумовило скупчення зон і їх неповне розділення. Над характеристичним відбитком у всіх трьох рухомих фазах спостерігалось виявлення зони зеленої флуоресценції. Близько фронту у рухомій фазі А виявилися синя і блакитна флуоресцюючі зони, які у рухомій фазі Б виявилися гірше, а у рухомій фазі В були майже відсутні.

Профілі, що найкраще характеризують флавоноїди настойки софори, були отримані у рухомих фазах Б і В із хроматограм, одержаних при 254 нм до проявлення, і білого світла і 366 нм після проявлення.

Настойка ехінацеї пурпурової. На сьогодні, на фармацевтичному ринку України наявні настойки ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*) від 6 виробників, що мають різні склади і виготовляються з сухої чи свіжої сировини. Для виготовлення настойки ехінацеї складу 1 використовують сухі кореневища з коренями ехінацеї пурпурової у співвідношенні (1:10), екстрагент – етанол 50%-й; складу 2 – свіжі кореневища з коренями ехінацеї пурпурової у співвідношенні (1:5), екстрагент – етанол 50%-й [1]. Наявна монографія ДФУ на настойку ехінацеї пурпурової^N, окремі монографії на ехінацеї корені і траву [2]. Згідно з монографією ДФУ на настойку ехінацеї пурпурової, використовують сухі корені, виготовлені у співвідношенні 1:10, екстрагент – 50%-й етанол. Стандартизацію настойки здійснюють за гідроксикоричними кисло-

тами (ідентифікація, ТШХ), використовують СЗ ДФУ екстракту ехінацеї пурпурової – мають бути наявні характерні зони, і екстракту ехінацеї блідої (мають бути відсутні характерні зони), за β -ситостерином (ідентифікація, ТШХ) та за сумою гідроксикоричних кислот (кількісне визначення, СФ). У національній монографії ехінацеї пурпурової корені^N використовують ту саму комбінацію методів і маркерів/груп БАР. У монографії ДФУ на корені ехінацеї пурпурової, гармонізованої з СФ, стандартизацію виконують за гідроксикоричними кислотами (ідентифікація, ТШХ, зовнішній маркер – кислота кофейна, мають бути відсутні ехінакозид та цинарин, характерні для коренів ехінацеї блідої), за β -ситостерином і N-ізобутилдодекатетраенамідом (ідентифікація, ТШХ), сумою кафтарової та цикорієвої кислот (ВЕРХ). У гармонізованій монографії з СФ/ДФУ на корені ехінацеї пурпурової у разі ідентифікації ТШХ фенольних речовин використовують рухому фазу Б, у той час як у національних монографіях на настойку ехінацеї пурпурової і корені ехінацеї пурпурової використовують іншу рухому фазу: кислота мурашина безводна Р, вода Р, толуол Р, етилацетат Р (2:2:1:20). Рухому фазу Б пропонує і Асоціацією ВЕТШХ для ВЕТШХ аналізу коренів ехінацеї пурпурової для включення в USP 41-NF36, USPDCS 2019, EP 8.0 [6].

Нами було порівняно ВЕТШХ хроматограми та профілі піків хроматограм настоївки ехінацеї пурпурової зі свіжої сировини в уніфікованих рухомих фазах А і Б (рис. 7).

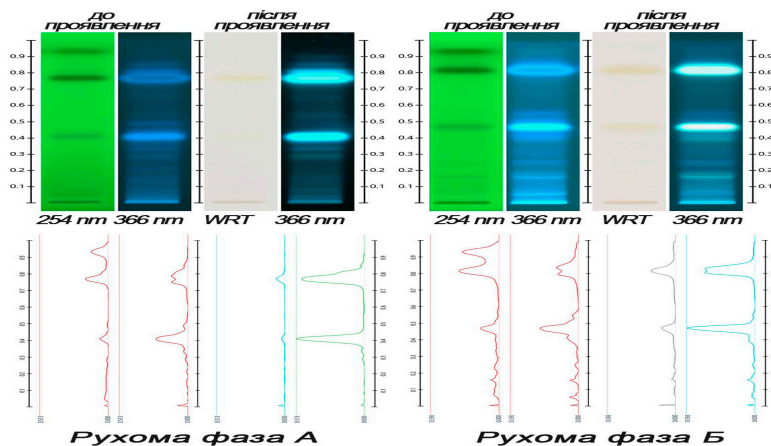


Рис. 7. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настоївки ехінацеї пурпурової

Специфічні маркери: кислота кафтарова, кислота цикорієва

Зовнішні маркери: кислота хлорогенова, кислота кофейна

Як ми бачимо з рис. 7, хроматограми, одержані у двох рухомих фазах, мають подібне розділення речовин – після проявлення при 366 нм на хроматограмах чітко виявляються дві інтенсивні зони блакитної флуоресценції, що відповідають за розміщенням кислотам кафтаровій і цикорієвій. Як зовнішні маркери можуть бути використані кислоти хлорогенова і кофейна, що мають на хроматограмі R_f близькі до розміщення специфічних речовин.

Настойка валеріани. Виготовляють із коренів валеріани лікарської (*Valeriana officinalis*) у співвідношенні 1:5, екстрагент – 70%-й етанол. Пропозиції настоївки валеріани надходять від 7 виробників України [1]. У ДФУ наявні національна монографія на настойку валеріани^N, національна і гармонізована монографія на корені валеріани, сухі екстракти валеріани – водний і водно-спиртовий. Згідно з ДФУ, стандартизація настоївки валеріани, а також сухих екстрактів валеріани, відбувається за сесквітерпеновими кислотами (ідентифікація, ТШХ), сумою сесквітерпенових кис-

лот (кількісне визначення, ВЕРХ). У монографіях на сировину валеріани також визначається і вміст ефірних олій (кількісне визначення, метод перегонки з водяним паром) [2]. Відомо, що в коренях валеріани містяться поліфенольні речовини [8].

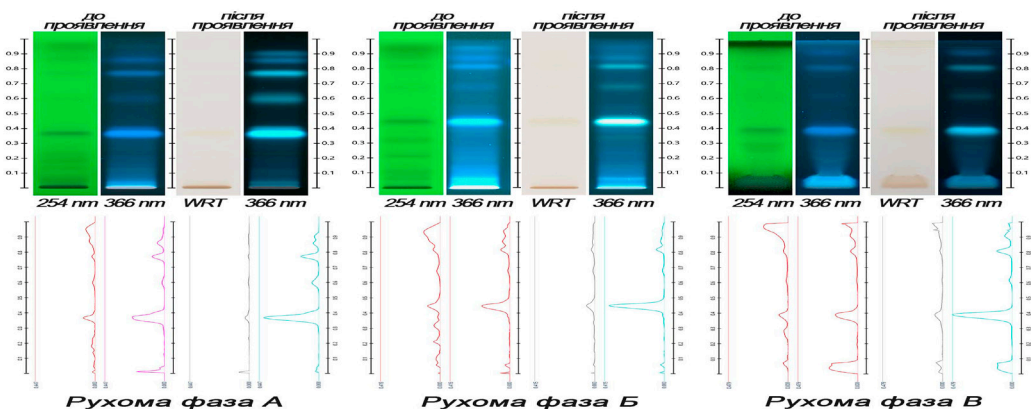


Рис. 8. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропанолів настойки валеріани
 Специфічний маркер: кислота хлорогенова, кислота кофейна

Одержані результати ВЕТШХ настойки валеріани, одержані в 3 уніфікованих фазах, виявили наявність на хроматограмах блакитних флуоресціюючих зон (фенілпропаноліди). Найкраще розділення спостерігалось у рухомій фазі А, де після проявлення при 366 нм виявилася інтенсивна зона блакитної флуоресценції, що відповідає кислоті хлорогеновій, вище неї виявились 4 блакитні флуоресціюючі зони (одна з них відповідає кислоті кофейній).

Настойка півонії. Настойка півонії містить сухі траву і кореневище з коренями півонії відхиленої (*Paeonia anomala*), виготовлена у співвідношенні 1:10 зі застосуванням етанолу 40%-го. Настойку півонії виробляють 4 українські виробники [1]. На сьогодні відсутні як монографії на настойку півонії, так і монографії на вихідну сировину півонії відхиленої. Згідно з відомими МКЯ стандартизація настойки півонії відбувається за фенольними сполуками (якісна реакція), флавоноїдами (ідентифікація, ТШХ), кислотою бензойною (ідентифікація, ТШХ), сумою фенольних сполук (кількісне визначення, СФ). Згідно з відомою методикою ідентифікації ТШХ, визначення відбувається у рухомій фазі – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (70:15:15).

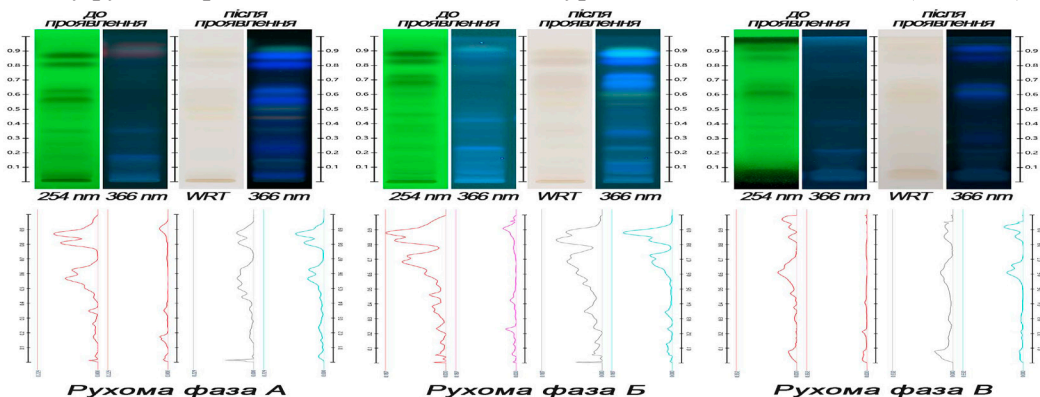


Рис. 9. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропанолів настойки півонії
 Зовнішній маркер: гіперозид

Згідно з отриманими результатами порівняння настойки півонії в 3 уніфікованих рухомих фазах на речовини флавоноїдної природи, найкраще розділення відбувається у рухомих фазах А і Б – у верхній половині пластини виявляються у порядку зростання R_F оранжева флуоресціююча зона (у рухомій фазі А ця зона за розміщенням відповідає гіперозиду, у рухомій фазі Б ця зона розміщується вище зони, що відповідає гіперозиду), вище неї ще одна жовто-оранжева зона, вище неї 4 сині флуоресціюючі зони, що розміщуються парами. Чіткіші результати розділення були одержані у рухомій фазі А (рис. 9).

Настойка евкаліпта. Настойку евкаліпта одержують із сухого листа евкаліпта прутовидного (*Eucalyptus vitaminalis*) у співвідношенні (1:5), як екстрагент використовують етанол 70%-й [1]. Монографія ДФУ на настойку – відсутня, наявні монографії на листя евкаліпта прутовидного і евкаліптову олію. Згідно з цими монографіями стандартизація листя евкаліпта відбувається за ефірними оліями (ідентифікація, ТШХ) і ефірними оліями (кількісне визначення методом перегонки з водяним паром), олії евкаліпту – за ефірними оліями (кількісне визначення, газова хроматографія) [2]. Згідно з відомими МКЯ, у разі стандартизації настойки евкаліпта визначають фенольні речовини (якісна реакція), ефірні олії (ідентифікація, ТШХ) і ефірні олії (кількісне визначення методом перегонки з водяним паром).

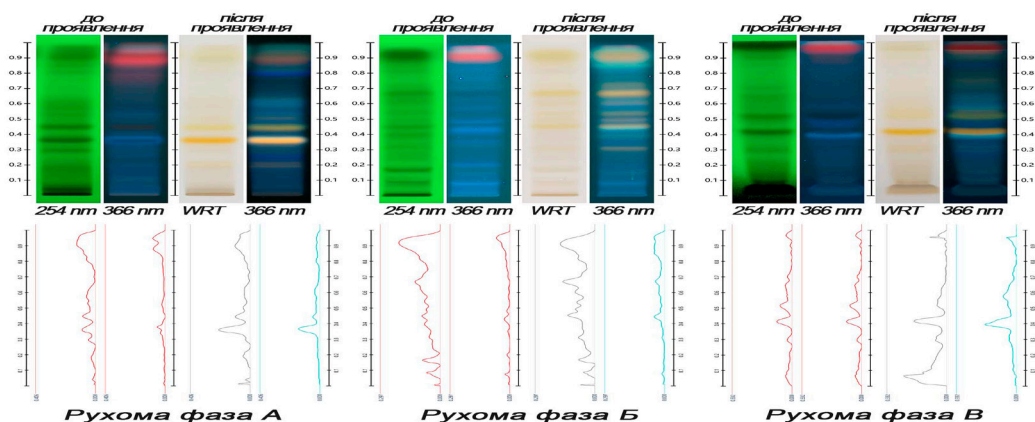


Рис. 10. Хроматограми ВЕТШХ та профілі піків знімків хроматограм флавоноїдів і фенілпропаноїдів настойки евкаліпта: рухома фаза А і В – зразок 1, рухома фаза Б – зразок 2
Зовнішній маркер – гіперозид

Як ми бачимо з рис. 10, зразки настойки евкаліпта містять у своєму складі речовини поліфенольної природи, що у всіх трьох рухомих фазах виявляються на ВЕТШХ пластинці жовто-оранжевими флуоресціюючими зонами. Після проявлення при 366 нм, у нижній третині пластинки виявляється оранжева флуоресціююча зона слабкої інтенсивності на рівні зони, що відповідає рутину; у середній частині пластини різні зразки настойки виявили 2–4 жовто-оранжевої зони різної інтенсивності, близько фінішу виявилися декілька зон, що мали різне забарвлення, що може свідчити, наприклад, про мінливість складу флавоноїдів евкаліпта прутовидного залежно від місця заготівлі.

Порівнюючи хроматографічні відбитки всіх настоек, одержаних в уніфікованих умовах, можна сказати, що рухома фаза А, порівняно із рухомими фазами Б і В, має переваги у розділенні речовин, що виявляються у верхній третині пластини (фенілпропаноїди), а діапазон R_F від С3 рутину до С3 кислоти кофейної, де розділюються специфічні зони, є найбільшим. Так, у рухомій фазі А кожна настойка має характерні

зони, що дає змогу відрізнити їх одна від одної. Отже, рухома фаза А є найбільш придатною для паралельного аналізу досліджуваних настоек на одній пластині.

Рухомі фази Б і В мають переваги у розділенні речовин у нижній половині пластини і можуть бути рекомендовані для паралельного аналізу деяких настоек. Так, у рухомій фазі Б настойки глоду і софори мають кращі результати розділення, ніж у рухомій фазі А; прийнятні результати розділення виявлені також для настоек нагідок і собачої кропиви. Однак, настойки ехінацеї і валеріани у цих умовах відрізнити складно, оскільки характерні для цих настоек зони блакитної флуоресценції, що відповідають різним речовинам, мають близькі значення R_f . Окрім цього, рухома фаза Б містить у своєму складі прекурсор – метилетилкетон. До переваг рухомої фази В можна віднести ліпше розділення маркерних речовин настойки нагідок, прийнятні результати розділення виявлені також для настоек софори японської і м'яти перцевої.

Висновки

1. У роботі вперше виконано розширений систематичний аналіз ВЕТШХ флавоноїдів і фенілпропаноїдів 10 настоек в уніфікованих хроматографічних умовах – одержано характеристичні ВЕТШХ-хроматограми і їх профілі, виокремлено специфічні маркерні зони.

2. Встановлено, що рухома фаза А може бути рекомендована для виконання паралельного аналізу на одній пластинці всіх досліджуваних настоек, однак настойки глоду і софори мають кращі результати розділення речовин у рухомій фазі Б. Окрім цього, у рухомій фазі Б прийнятні результати розділення виявлені також для настоек нагідок і собачої кропиви. У рухомій фазі В ліпше розділення спостерігалось для маркерних речовин настойки нагідок, прийнятні результати розділення виявлені також для настоек софори японської і м'яти перцевої.

3. Розроблені із використанням сучасних методів і підходів методики ВЕТШХ дають змогу скоротити обсяг і час виконання аналізу, оптимізувати економічні і трудові витрати, що є особливо важливим у разі необхідності аналізу великої кількості зразків на фармацевтичних підприємствах чи у лабораторіях контролю якості.

Список використаної літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/MO3> України
2. Державна фармакопея України 2.0. В 3 т. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
3. Куркин В. А. Фенилпропаноиды как важнейшая группа биологически активных соединений лекарственных растений // Межд. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12 (ч. 7) – С. 1338–1342.
4. Karak P. Biological activities of flavonoids: an overview // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2019. – V. 10, N 4. – P. 1567–1574. <https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232>
5. European Pharmacopoeia 8.0. – Strasbourg: EDQM, 2014. – 3655 p.
6. Method collection. HPTLC Association. URL: <https://www.hptlc-association.org/methods/methods.cfm>
7. Хохлова К. О., Вишневецка Л. І., Здорик О. А., Ковпак Л. А. Порівняння хроматографічних профілей флавоноїдів і гідроксикоричних кислот деяких видів родини *Lamiaceae*, представлених на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2020. – № 2. – С. 67–78. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.07>
8. Barnes J. Anderson L. A., Phillipson J. D. Herbal Medicines. 3rd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 710 p.

References

1. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. URL: <http://www.drlz.com.ua/MO3> Ukrainy
2. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2nd ed.). – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeyniy tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 3. – 732 s.
3. Kurkin V. A. Fenilpropanoidyi kak vazhneyshaya gruppa biologicheskii aktivnyih soedineniy lekarstvennyih rasteniy // Mezhd. zhurn. prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy. – 2015. – № 12 (7) – S. 1338–1342.

4. Karak P. Biological activities of flavonoids: an overview // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2019. – V. 10, N 4. – P. 1567–1574. <https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232>.
5. European Pharmacopoeia 8.0. – Strasbourg: EDQM, 2014.
6. HPTLC Association. Method collection. URL: <https://www.hptlc-association.org/methods/methods.cfm>
7. Khokhlova K. O., Vyshnevskaya L. I., Zdoryk O. A., Kovpak L. A. Porivniannia khromatohrafichnykh profilei flavonoidiv i hidroksykorychnykh kyslot deiakyykh vydiv rodyny *Lamiaceae*, predstavlenykh na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy // *Farmats. zhurn.* – 2020. – № 2. – S. 67–78. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.07>
8. Barnes J. Anderson L. A., Phillipson J. D. *Herbal Medicines*. 3rd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – 710 p.

Надійшла до редакції 20 серпня 2020 р.
Прийнято до друку 28 серпня 2020 р.

К. О. Хохлова (<http://orcid.org/0000-0002-7151-6763>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РОЗРОБЛЕННЯ УНІФІКОВАНИХ ВЕТШХ МЕТОДИК ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У НАСТОЙКАХ

Ключові слова: настойка, високоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), ідентифікація, флавоноїди, фенілпропаноїди

А Н О Т А Ц І Я

Традиційною рідкою лікарською формою для фармацевтичного ринку України є настойки. На сьогодні асортимент настоек вітчизняного виробництва налічує 21 найменування, у той час як у Державній фармакопеї України наявно лише 6 окремих монографій на різні настойки. Під час стандартизації настоек використовують різні комбінації специфічних і неспецифічних фізико-хімічних методів. Сучасним і специфічним хроматографічним методом, що може застосовуватися для ідентифікації поліфенольних речовин, які відповідають за широкий спектр фармакологічної дії настоек, є метод високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ).

Метою роботи було визначення і порівняння хроматографічних відбитків ВЕТШХ (знімків хроматограм і профілей піків знімків) флавоноїдів і фенілпропаноїдів 10 настоек вітчизняного виробництва в уніфікованих рухомих фазах, виокремлення маркерних зон кожної настоек, визначення придатності використання заданих хроматографічних умов для стандартизації та можливості проведення в цих умовах паралельного контролю якості декількох різних настоек.

Об'єктами дослідження були настойки глоду, м'яті перцевої, шавлії, собачої кропиви, нагідок, софори японської, ехінацеї пурпурової, валеріани, півонії, евкالیпта. Дослідження здійснювали методом ВЕТШХ в автоматичній системі виробництва САМАГ, Швейцарія, на базі двох лабораторій.

Для кожної досліджуваної настоек нами було визначено і порівняно хроматографічні відбитки ВЕТШХ (знімки і профілі піків знімків) флавоноїдів і фенілпропаноїдів, одержаних у різних уніфікованих рухомих фазах. В уніфікованих хроматографічних умовах визначено відмінності у розділенні біологічно активних речовин настоек; виявлено характерні маркерні речовини настоек; визначена доцільність використання тієї чи іншої рухомої фази для індивідуального аналізу настоек чи паралельного аналізу декількох настоек на одній пластині; встановлено можливість, у разі необхідності, заміни однієї рухомої фази іншою.

Розроблені із використанням сучасних методів і підходів методики ВЕТШХ дають змогу скоротити обсяг і час виконання аналізу, оптимізувати економічні і трудові витрати, що є особливо важливим у разі необхідності аналізу великої кількості зразків на фармацевтичних підприємствах чи в лабораторіях контролю якості.

Е. А. Хохлова (<http://orcid.org/0000-0002-7151-6763>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

РАЗРАБОТКА УНИФИЦИРОВАННЫХ МЕТОДИК ВЭТСХ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В НАСТОЙКАХ

Ключевые слова: настойка, высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ), идентификация, флавоноиды, фенилпропаноиды

А Н Н О Т А Ц И Я

Традиционной жидкой лекарственной формой для фармацевтического рынка Украины являются настойки. Сегодня ассортимент настоек отечественного производства насчитывает 21 наименование, в то время как в Государственную фармакопею Украины входит 6 частных монографий на разные настойки. При стандартизации настоек используют различные комбинации специфических и неспецифических физико-химических методов. Современным и специфическим хроматографическим методом, который может применяться для идентификации полифенольных веществ, отвечающих за широкий спектр фармакологической активности настоек, является метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ).

Целью исследования было определение и сравнение хроматографических отпечатков (снимков хроматограмм и профилей пиков снимков) флавоноидов и фенилпропаноидов 10 настоек отечественного производства в унифицированных подвижных фазах, выбор маркерных зон каждой настойки, определение пригодности использования заданных хроматографических условий для стандартизации и возможности выполнения в этих условиях параллельного контроля качества нескольких разных настоек.

Объектами исследования были настойки боярышника, мяты перечной, шалфея, пустырника, календулы, софоры японской, эхинацеи пурпурной, валерианы, пиона, эвкалипта. Исследования проводили с использованием метода ВЭТСХ в автоматической системе производства САМАГ, Швейцария, на базе двух лабораторий.

Для каждой исследуемой настойки нами было проведено определение и сравнение хроматографических отпечатков ВЭТСХ (снимки и профили пиков снимков) флавоноидов и фенилпропаноидов, полученных в разных унифицированных подвижных фазах. В унифицированных хроматографических условиях определены отличия в разделении биологически активных веществ настоек; выявлены характерные маркерные вещества настоек; определена целесообразность использования той или иной подвижной фазы для индивидуального анализа настойки или параллельного анализа нескольких настоек на одной пластине; определена возможность, при необходимости, замены одной подвижной фазы на другую.

Разработанные с использованием современных методов и подходов методики ВЭТСХ позволяют сократить объем и время проведения анализа, оптимизировать экономические и трудовые затраты, что особенно важно при необходимости анализа большого количества образцов на фармацевтических предприятиях или в лабораториях контроля качества.

K. O. Khokhlova (<http://orcid.org/0000-0002-7151-6763>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF HARMONIZED HPTLC METHODS FOR DETERMINATION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS OF TINCTURES

Key words: tincture, high-performance thin-layer chromatography (HPTLC), identification, flavonoids, phenylpropanoids

ABSTRACT

The tincture is a traditional liquid dosage form for the pharmaceutical market of Ukraine. Today, the range of the tinctures of Ukrainian manufacturers has 21 different items, while only six monographs on different tinctures are included in the State Pharmacopoeia of Ukraine. For standardization of tinctures, different combinations of specific and non-specific physical and chemical methods are used. The high-performance thin-layer chromatography (HPTLC) is a modern and specific chromatographic method, that can be used for the identification of polyphenolic substances responsible for a wide range of pharmacological activities of the tinctures.

The purpose of the study was to identify and compare chromatographic fingerprints (images of chromatograms and peak profiles from images) of flavonoids and phenylpropanoids of 10 tinctures of Ukrainian production in the harmonized mobile phases, to select for each tincture the specific marker zones, to determine the suitability of the specified chromatographic conditions for standardization of the tincture and the possibility to perform in these conditions the quality control for several different tinctures in-parallel.

The objects of the investigation were Hawthorn tincture, Peppermint tincture, Sage tincture, Motherwort tincture, Calendula tincture, Sophora tincture, Echinacea purpurea tincture, Valerian tincture, Peony tincture, Eucalyptus tincture. The research was carried out using the HPTLC method in the HPTLC automatic herbal system (CAMAG, Switzerland) on the base of two laboratories.

For each investigated tincture, the determination and comparison of HPTLC chromatographic fingerprints (images and peak profiles of images) of flavonoids and phenylpropanoids obtained in different harmonized mobile phases were performed.

In the harmonized chromatographic conditions the difference in separation of the bioactive substances was determined; the characteristic marker substances of the tinctures were identified; the suitability of the mobile phase for individual analysis of the tincture or in-parallel analysis of different tinctures on the same plate were determined; the possibility to replace one mobile phase by another, if needed, was determined.

Proposed HPTLC methods were developed using modern procedure and approach. These allow to reduce of the scope and time of analysis, optimize the economical and labor costs. The findings are of special importance for the pharmaceutical manufacturers and quality control laboratories that perform analysis on a large scale.

*Електронна адреса для листування з авторами: khokhlova_kateryna@ukr.net
(Хохлова К. О.)*

НЕКРОЛОГ

ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА, ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК ПЕРЦЕВА ІВАНА МАТВІЙОВИЧА

На 92 році відійшов у Вічність видатний учений, один із фундаторів технологічної школи й біофармацевтичного напрямку у фармації, автор фармацевтичних препаратів «Левосин» і «Левомеколь», доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник охорони здоров'я України, заслужений професор Національного фармацевтичного університету, талановитий педагог вищої школи, відомий не лише в Україні, а й далеко за її межами, – Іван Матвійович Перцев.

Громадська та професійна діяльність цієї насправді Великої людини ввійшла в історію становлення фармації:

Із 1962 до 1992 рр. – член і голова Харківського обласного науково-фармацевтичного товариства.

Член Циклової методичної комісії і голова секції «Фармацевтична технологія і біофармація» проблемної комісії «Фармація» МОЗ України і НАМН України (1975–2010 рр.).

Член, а з 1976 до 1996 рр. заступник голови спеціалізованої ради із захисту докторських та кандидатських дисертацій Національного фармацевтичного університету.

Член експертної ради Вищої атестаційної комісії СРСР (1982 р.), провідний спеціаліст з технології ліків виробничого об'єднання «Укрфармація» (1983–1992 рр.).

Брав активну участь у підготовці першої Фармацевтичної енциклопедії (2005, 2010, 2016 рр.) та Етичного кодексу фармацевтичних працівників України, затвердженого VII Національним з'їздом фармацевтів України (2010 р.), у розбудові та зміцненні навчальної і матеріальної бази Національного фармацевтичного університету.

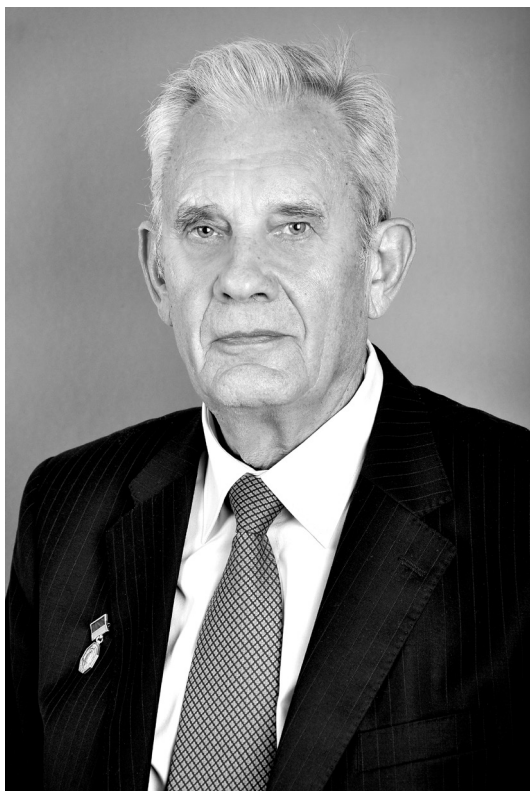
Основні наукові здобутки професора І. М. Перцева:

Створив наукову школу підвищення кваліфікації спеціалістів фармації. Підготував двох докторів і 21 кандидата наук.

Співавтор 23 оригінальних!!! лікарських препаратів, 4 з яких виробляє фармацевтична промисловість: «Левосин», «Левомеколь», «Діоксиколь», «30% розчин поліетиленоксиду», а один отримав дозвіл на клінічні випробування. Ці препарати врятували тисячі життів в Афганістані й пізніше знайшли щонайширше застосування в лікуванні гнійних та довго незагойних ран.

Автор та співавтор понад 590 друкованих праць.

Особисті заслуги професора І. М. Перцева відзначено почесними званнями: «Заслужений працівник охорони здоров'я України», «Заслужений професор Національного фармацевтичного університету»; нагородами, з-поміж яких: нагрудні знаки «Отличнику здравоохранения», «За отличные успехи в работе высшей школы СССР», 6 урядових і 4 медалі ВДНГ СРСР та УРСР; почесні грамоти – Верховної



Ради України, Міністерства охорони здоров'я України (4); Фармацевтичної асоціації України (2); Харківської облдержадміністрації; подяками Прем'єр-міністра України, Харківського міського голови; дипломи в номінаціях – «Найкращий науковець Харківщини», «Найкращий науковець Слобожанщини», «Видавнича діяльність» – за створення Фармацевтичної енциклопедії і навчального підручника «Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків».

Ім'я професора І. М. Перцева одне з перших внесено до «Золотої книги пошани НФаУ».

Людина прекрасної душі, надзвичайного розуму, високих моральних якостей, неймовірної самоорганізації, дисципліни і працездатності (до останніх днів активно працював над монографією, редагував статті до Фармацевтичної енциклопедії)...

Світлий, добрий спомин про Івана Матвійовича, Людину-Легенду, назавжди залишиться в серцях тих, хто його знав, любив і поважав, хто працював поруч із ним, кого він навчав.

Поховано Івана Матвійовича Перцева на батьківщині, у с. Андріївка Харківської області.

Колектив Національного Фармацевтичного Університету, колеги, учні та друзі висловлюють найщиріші співчуття з приводу непоправної втрати вдові Наталії Іванівні і розділяють невимовний сум і тугу його близьких і рідних. Колектив «Фармацевтичного журналу» висловлює свою повагу і співчуття.

Засновники журналу: *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 31. 08. 2020 р., протокол № 6.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, Том 75, 2020. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 17. 09. 2020 р. Підписано до друку 01. 10. 2020 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 17512

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>